

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи



Шмуйлович Ксения Сергеевна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ
С БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

/02.00.03 – органическая химия/

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
к. х. н., с.н.с. Н. А. Орлова

Новосибирск 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХАЛКОНОВ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	8
1.1. Номенклатура, реакционная способность, практическая значимость халконов	8
1.2. Реакции халконов с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами	10
1.2.1. Реакции с <i>o</i> -аминотиофенолом	11
1.2.2. Реакции с гидразинами и фенилгидразином	20
1.2.2.1. Взаимодействие с гидразингидратом и его производными	22
1.2.2.2. Взаимодействие с фенилгидразином	25
ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ (ОБЩАЯ ЧАСТЬ)	38
2.1. Взаимодействие халконов с алкилтиолами (обзор литературы)	40
2.2. Реакции полифторхалконов с 2-меркаптоэтанолом	45
2.3. Взаимодействие полифторированных халконов с 4-гидроксипиперидином	47
2.3.1. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов	49
2.4. Взаимодействие полифторхалконов с <i>o</i> -аминотиофенолом	50
2.4.1. Синтез тиа-адуктов и исследование их превращений	52
2.4.2. Реакции полифторхалконов с цинковой солью <i>o</i> -аминотиофенола	55
2.5. Взаимодействие полифторхалконов с гидразинами	57
2.5.1. Реакции с гидразингидратом	57
2.5.2. Реакции с фенилгидразином	59
2.6. Получение сенсорного материала на основе химически модифицированных пленок кремнезема	64
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	71
3.1. Физико-химические методы	71
3.2. Исходные соединения и материалы	72
3.3. Взаимодействие полифторхалконов с 2-меркаптоэтанолом	73

3.4. Взаимодействие полифторированных халконов с 4-гидроксипиперидином.....	76
3.4.1. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов.....	78
3.5. Взаимодействие полифторхалконов с <i>o</i> -аминотиофенолом.....	78
3.5.1. Получение β -тия-аддуктов.....	82
3.5.2. Превращения β -тия-аддуктов	85
3.6. Взаимодействие полифторхалконов с цинковой солью <i>o</i> -аминотиофенола.....	85
3.7. Взаимодействие халкона 1a с <i>o</i> -аминотиофенолом в ДМФА	88
3.8. Взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином ...	88
3.9. Модификация кремнеземных частиц эпоксисодержащим халконом.....	93
3.9.1. Синтез 3-(4-оксиран-2-илметокси)фенил)-1-перфторфенил)- проп-2- ен-1-она (16).....	93
3.9.2. Приготовление гель-золя гидролизованного тетраэтоксисилана	93
3.9.3. Взаимодействие халкона 16 с триметокси[2-(7-оксабицикло[4.1.0]-гепт-3- ил)-этил]-силаном	93
3.9.4. Получение кремнеземных частиц, модифицированных халконом 16	94
3.9.5. Взаимодействие халкона 16 с фенилгидразином	94
3.9.6. Получение пленочных структур на основе кремнеземных частиц, модифицированных халконом 16	95
3.9.7. Взаимодействие пленочных структур на основе кремнеземных наночастиц, модифицированных халконом 16 , с фенилгидразином	95
ВЫВОДЫ	96
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	98
ЛИТЕРАТУРА.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Химия полифторароматических соединений в течение многих десятилетий привлекает внимание исследователей в области синтеза и практического применения полифторированных продуктов, главным образом гетероциклов. Актуальной проблемой в органической химии является синтез соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Не менее важным в последние годы становится создание новых материалов и сред, таких как хемосенсоры, органосиликаты, фотополимеры, фотонные кристаллы, органические светодиоды, применяемые в самых различных областях техники. Введение атомов фтора и полифторированных остатков в молекулы соединений может оказывать существенное влияние на их практически полезные свойства, а также предоставляет широкие возможности для модификации органических соединений.

Халконы (бензилиденацетофеноны, бензальацетофеноны, 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-оны) имеют важное синтетическое и практическое значение. Они используются как светочувствительные компоненты в фоторезистах, флуоресцентные зонды в медицинской диагностике, органические материалы для нелинейных оптических кристаллов. Халконы как α,β -ненасыщенные кетоны представляют интерес в качестве исходных веществ для получения малодоступных производных других классов соединений, что связано с наличием двух электрофильных центров – атома углерода карбонильной группы и β -атома углерода сопряженной с ней двойной связи. Полифторированные халконы имеют дополнительный реакционный центр – перфторфенильное кольцо, способное к замещению атомов фтора нуклефильными группами. Среди многочисленных реакций, в которых могут участвовать халконы, особый интерес представляет взаимодействие с бинуклеофильными реагентами, приводящее к обширному ряду гетероциклических соединений - пиразолинам, тиазепинам, diaзепинам, среди которых имеются чрезвычайно важные и широко применяемые в медицине лекарственные препараты. Эти соединения обладают

широким спектром биологической активности - противоопухолевой, антидиабетической, иммунодепрессантной, антибактериальной, противовоспалительной, антидепрессантной, противогрибковой, антифидантной, жаропонижающей, антиконвульсантной и др.

Халконы обладают фотохимической активностью, они способны вступать в реакцию фотоциклизации с участием двойной связи, что приводит к пространственной сшивке молекул. Это свойство халконов используют в фотохимических процессах при создании фоторезистов. Введение в молекулу халкона дополнительных ненасыщенных фотоактивных групп способствует их практическому применению в качестве мономеров в фотополимерных композициях.

Несмотря на то, что химия халконов имеет давнюю и богатую историю, интерес к этой области продолжает расти. Наряду с традиционными методами превращений халконов применяются новейшие методики и оборудование – синтез на неорганических твердых подложках, использование ионных жидкостей, новых катализаторов, микроволнового и ультразвукового излучения, что приводит к сокращению времени реакций, увеличению выходов продуктов, удовлетворению требований современной экологии. Ведется также активный поиск новых функциональных производных гетероциклических соединений, синтезируемых из халконов.

Целью данной работы является исследование взаимодействия полифторзамещенных халконов с бинуклеофильными реагентами, направленное на поиск методов синтеза новых соединений с практически полезными свойствами – потенциальных флуорофоров, сенсоров, фоторезистов и мономеров для фотоактивных композиций различного назначения, а также веществ, обладающих биологической активностью.

Диссертация изложена на 117 стр. и состоит из введения, обзора литературных данных о взаимодействии халконов с бифункциональными азотсодержащими реагентами, общей части, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы. В общей части изложены результаты исследования реакций полифторированных халконов с бинуклеофильными реагентами, а также приведен дополнительно обзор литературных данных по взаимодействию халконов с алкилтиолами. В приложении даны спектры ЯМР основных представителей синтезированных соединений. Список цитируемой литературы содержит 134 ссылки.

В настоящей работе изучено взаимодействие полифторированных халконов с различными алифатическими и ароматическими бинуклеофильными реагентами: меркаптоэтанолом, 4-гидроксипиперидином, *o*-аминотиофенолом и его цинковой солью, гидразингидратом, фенилгидразином. Показано, что, кроме реакций по карбонильной группе и по β -атому углерода сопряженной с ней двойной связи, происходит взаимодействие по фторированному кольцу; направление взаимодействия зависит от структуры реагента и условий реакции, в том числе от присутствующего основания. Так, в реакции с меркаптоэтанолом использование едкого натра приводит к замещению *n*-атома фтора в перфторфенильном кольце тиольной группой, а в присутствии триэтиламина преимущественно образуется β -тиа-аддукт Михаэля.

Реакции с функциональнoзамещенным циклическим амином – 4-гидроксипиперидином – в этаноле или ДМФА идут исключительно по пути замещения фтора в перфторфенильных кольцах аминогруппой реагента. Синтезированные *пара*-замещенные халконы были использованы для получения О-акрилоильных производных – потенциальных мономеров и фоторезистов.

Взаимодействие полифторированных халконов с *o*-аминотиофенолом происходит через присоединение реагента по β -атому углерода и образование соответствующего тиа-аддукта Михаэля с последующей циклизацией в производные 1,5-бензотиазепина, в том числе замещенные во фторированных кольцах. Квантовохимические расчеты полных энергий полифторзамещенных тиа-аддуктов дают представление об их сравнительной устойчивости и объясняют обратимость реакции их образования.

Взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином в уксусной кислоте протекает по двум направлениям – по карбонильной группе и по β -атому углерода – и приводит к фторзамещенным производным ди- или триарилпиразолина. Путь реакции и строение продуктов зависит от структуры исходного халкона. Так, в работе впервые обнаружено образование региоизомеров при взаимодействии бензальпентафторацетофенона и его замещенных производных с фенилгидразином, что может быть обусловлено выравниванием электронной плотности на атоме углерода карбонильной группы и β -атоме углерода вследствие электроноакцепторного влияния полифторзамещенного арильного кольца. Это приводит к конкурентной атаке фенилгидразина по двум электрофильным центрам с

образованием различных интермедиатов – азометина и β -аза-аддукта, дальнейшая циклизация которых дает различные региоизомеры триарилпиразолинов.

В работе значительно расширено число халконов, использованных для получения пиразолинов, по сравнению с описанными в литературе. Синтезированные в работе полифторзамещенные триарилпиразолины являются сильными флуорофорами. Это привело к использованию реакции образования пиразолинов из халконов в качестве сенсорной реакции на фенилгидразин. С этой целью был разработан метод модификации кремнеземных частиц полифторированными халконами, найден способ получения наноструктурированных пленок и исследованы их физико-химические и флуоресцентные свойства.

Работа выполнялась в соответствии с Планом научно-исследовательских работ по приоритетному направлению 5.2 «Современные проблемы химии материалов, включая наноматериалы», Программой 5.2.1 «Создание нового поколения материалов различного функционального назначения для использования в технике, в медицине, в химической технологии. Химия наночастиц и нанообъектов», Проектом 5.2.1.16 «Органические и гибридные материалы для нанофотоники: Синтез, формирование, свойства», а также в рамках Госконтракта № 02.513.11.3167 «Модификация поверхности наноразмерных кремнеземных частиц и наноструктурированных пленок функциональными органическими молекулами». Содержание диссертационной работы изложено в трех статьях, опубликованных в Известиях АН, патенте РФ, материалах трех конференций.

Все физико-химические, спектральные и аналитические исследования соединений, синтезированных в данной работе, а также квантовохимические расчеты выполнены в Химическом сервисном центре СО РАН. Автор благодарит М. М. Шакирова за исследования изомерных триарилпиразолинов методом ЯМР-спектроскопии, Е. В. Карпову за проведение исследований флуоресцентных характеристик полифторированных триарилпиразолинов, И. В. Береговую за проведение квантовохимических расчетов. Особую признательность хочу выразить научному руководителю к.х.н. Н. А. Орловой, оказавшей научную и моральную поддержку при выполнении данной работы, заведующему лабораторией д.х.н. В. В. Шелковникову – за идеи научных исследований, а также всем сотрудникам Лаборатории органических светочувствительных материалов НИОХ.

ГЛАВА 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХАЛКОНОВ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Халконы (бензилиденацетофеноны, бензальацетофеноны) составляют класс пигментов природного происхождения. Этот термин впервые предложил С. Костанецкий, пионер в синтезе природных красителей. Интерес к халконам первоначально был обусловлен тем, что они служили исходными соединениями для синтеза других классов природных красителей, в том числе широко распространенных пигментов - флавонов [1].

1.1. Номенклатура, реакционная способность, практическая значимость халконов

Относительная легкость получения и высокая активность халконов делает их перспективными исходными соединениями для получения ряда веществ, полезных для медицины и многих других областей применения. Так, окислением халконов получают эпоксидные соединения, которые при обработке щелочью легко претерпевают перегруппировку, приводящую к дизамещенным гликолевым кислотам. Натриевые соли фосфорилированных производных халконов обладают свойством увеличивать капиллярное сопротивление. Халконы применяются в аналитической химии, реагируя с рядом ионов металлов, а также претерпевают цветной сдвиг в сильноокислой среде и, следовательно, могут использоваться как индикаторы [2].

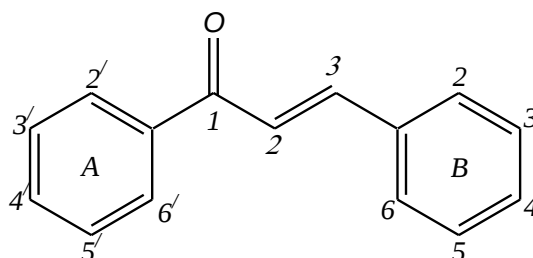
Известно применение халконов и их производных как светочувствительных компонент в фоторезистах [3, 4], флуоресцентных зондов в медицинской диагностике. Их применяют в качестве оптических отбеливателей, в сцинтилляционной технике, при получении флуоресцентных пигментов для капиллярно-люминесцентной

дефектоскопии [5]. Халконы и их производные применяются как органические материалы для нелинейных оптических кристаллов [6].

Халконы и их производные обладают также разнообразными видами биологической активности, таким как антибактериальная [7], противоопухолевая [8], противотуберкулезная [9] и другие. Эти данные объясняют повышенный интерес, проявляемый в последние годы к исследованию халконов в самых разных аспектах.

1,3-Дифенилпроп-2-ен-1-он является основным соединением серии халконов. Заместители в кольцах его нумеруются в следующем порядке (рисунок 1):

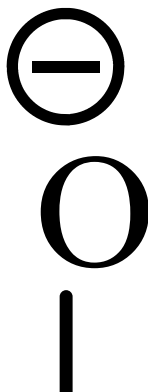
Рисунок 1



Альтернативные названия этого соединения – халкон, бензальацетофенон, фенилстирилкетон [1].

Халконы обладают высокой реакционной способностью, что обусловлено наличием двух активных электрофильных центров – карбонильной группы и сопряженной с ней двойной связи [1]. Халконы могут реагировать как амбидентные электрофилы вследствие делокализации электронной плотности в $C=C-C=O$ системе. Присоединение нуклеофилов к этим молекулам может протекать в одном из двух главных направлений – через атаку по карбонильной группе (1,2-присоединение) или через вовлечение β -атома углерода (1,4-присоединение) (схема 1).

Схема 1

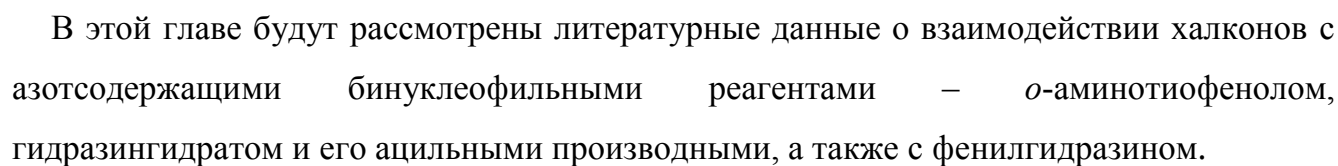


Различия в природе этих двух электрофильных центров отражены в высокой региоселективности их реакций с моно- и бинуклеофилами, что явно отличает α,β -ненасыщенные карбонильные соединения от других биелектрофильных соединений, например, β -дикетонов.

1.2. Реакции халконов с азотсодержащими бинуклеофильными реагентами

Среди многочисленных реакций, в которых могут участвовать халконы, особый интерес представляет взаимодействие с бинуклеофильными реагентами, приводящее к обширному ряду гетероциклических соединений. Важнейшие классы синтезируемых таким способом соединений приведены ниже (схема 2) [1].

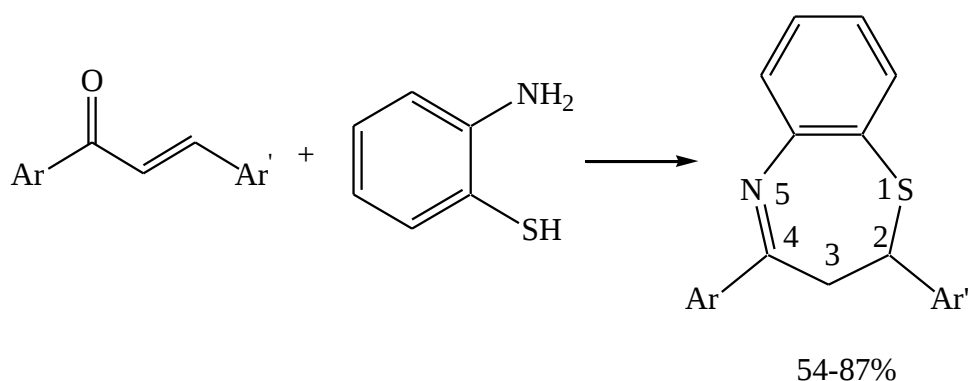
Схема 2



Исследование взаимодействия халконов с *о*-аминотиофенолом привлекает особый интерес, так как эта реакция служит одним из основных методов получения производных бензо-1,5-тиазепина [1]. Бензотиазепины представляют собой чрезвычайно важный класс соединений, что обусловлено их выдающимися фармакологическими свойствами [10, 11]. Эти соединения привлекают все больший интерес, начиная с обнаружения их противогрибковой, антибактериальной [12, 13], антифидантной [14], жаропонижающей [15], антиконвульсантной активности [16]. Препарат на основе производных бензо-1,5-тиазепина «дилтиазем» проявляет свойства блокатора кальциевых каналов и применяется в лечении гипертензии [17].

2,4-Диарилзамещенные 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепины хорошо известны. Общей стратегией построения 1,5-бензотиазепиновой части является реакция халконов с *o*-аминотиофенолом [18, 19]. Способы их получения из α,β -ненасыщенных кетонов и *o*-аминотиофенола в различных условиях детально изучены (схема 3) [20-24].

Схема 3



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄;

Ar' = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-OHC₆H₄, 3-OMe-4-OHC₆H₃,
3-OMe-4-OH-5-Br-C₆H₂, 2-OH-5-NO₂C₆H₃, 2-OH-5-BrC₆H₃ [20-24]

Авторы [25-27] изучали такие реакции, используя различные условия:

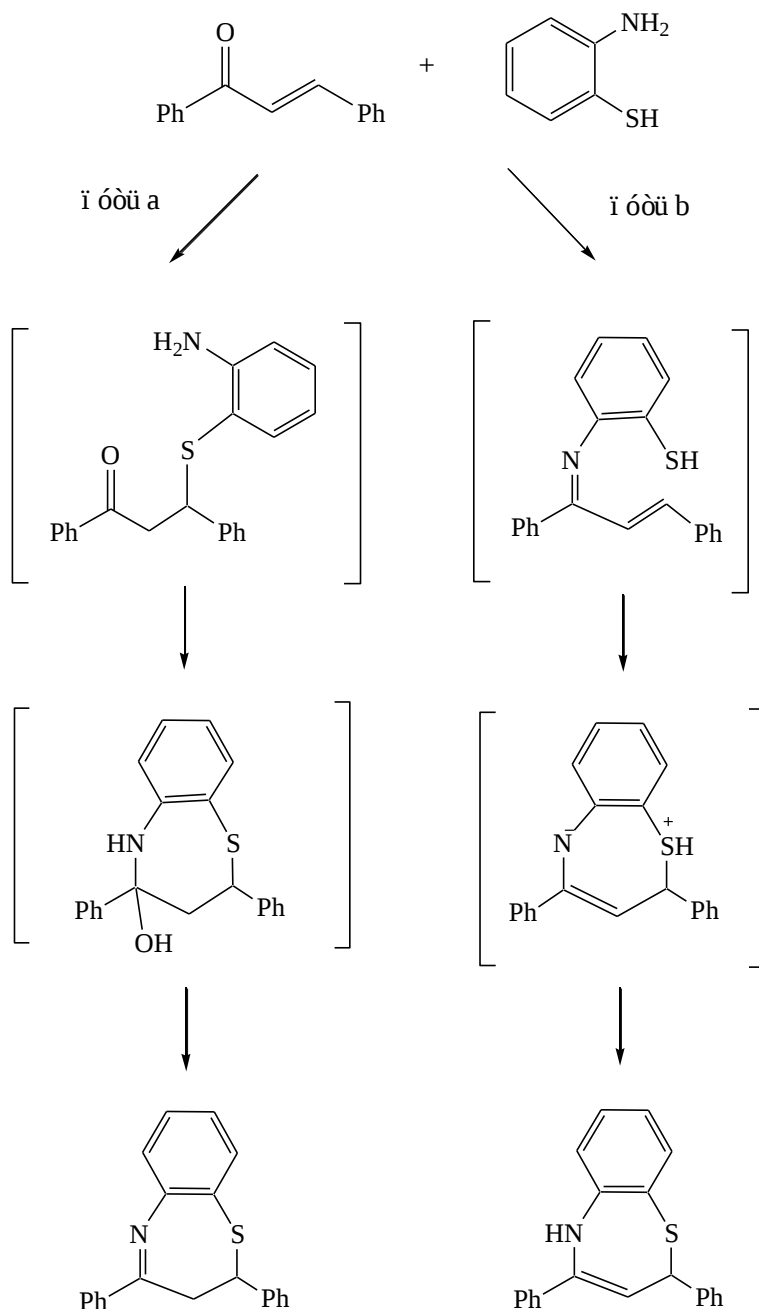
1. кислая среда – метанол/этанол с добавлением ледяной уксусной кислоты; этанол, насыщенный газообразным хлористым водородом; толуол, содержащий следы трифторуксусной кислоты;
2. основная среда – пиридин или толуол с добавкой пиперидина;
3. нейтральная среда – безводный толуол или *o*-ксилол.

Во всех этих случаях предполагалось, что продукт образуется через первоначальное присоединение по Михаэлю с образованием аминокетонов, которые подвергаются циклизации, образуя 1,5-бензотиазепины. Однако авторы [28], исследовавшие эту реакцию в присутствии перхлората магния, считают, что реакция может протекать по двум направлениям: сопряженное присоединение SH-группы по двойной связи халкона с образованием тиа-аддукта Михаэля и последующее внутримолекулярное взаимодействие аминогруппы по карбонильному атому углерода, сопровождаемое дегидратацией, что приводит к 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепину (путь «а»). Второй путь – первоначальная конденсация аминогруппы *o*-аминотиофенола по карбонильной группе халкона, приводящая к промежуточному имину, который далее путем

внутримолекулярного сопряженного присоединения SH-группы дает изомерный 2,5-дигидро-1,5-бензотиазепин (путь «б») (схема 4). На сегодняшний день считается экспериментально доказанным путь «а»: тиа-аддукт Михаэля был синтезирован реакцией халкона с *o*-аминотиофенолом при кипячении в метаноле с последующей циклизацией в бензотиазепин в уксусной кислоте [18, 19]. Путь «б» пока остается теоретическим предположением.

В работах [20-22] показано, что халконы с *o*-аминотиофенолом в условиях основного катализа (пиперидин) образуют продукты β -присоединения - 3-(2-аминофенилтио)-1,3-диарил-1-пропаноны, которые под действием каталитических количеств кислоты циклизуются в бензотиазепины. Отмечалась возможность образования семичленного цикла непосредственно в условиях основного катализа при наличии в ароматических ядрах халконов таких заместителей, как Br, NO₂, что связывалось с изменением как электронной плотности на β -атоме углерода, так и относительной скорости циклизации [23, 24]. Отдельные диарилдигидробензотиазепины были получены при взаимодействии халконов с гидрохлоридом *o*-аминотиофенола [25].

Схема 4



Авторами [29] была поставлена задача - разработать общую методику одностадийного синтеза 2,4-диарил-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепинов. Синтез осуществляли по методике, предложенной ранее [30] для получения производных 2,3-дигидробензо-1*H*-1,5-дiazепина. Основным ее отличием от методик, описанных в работах [23, 24], является применение в качестве катализатора триэтиламина вместо пиперидина. Замена вторичного амина третичным позволила получить бензотиазепины в одну стадию с хорошими выходами. Любопытно, что основность триэтиламина несколько ниже, чем у пиперидина (pK_a 10.65 и 11.22 соответственно [31]), и с этой точки зрения ускорение процессов конденсации непонятно. Вероятно, наблюдаемые

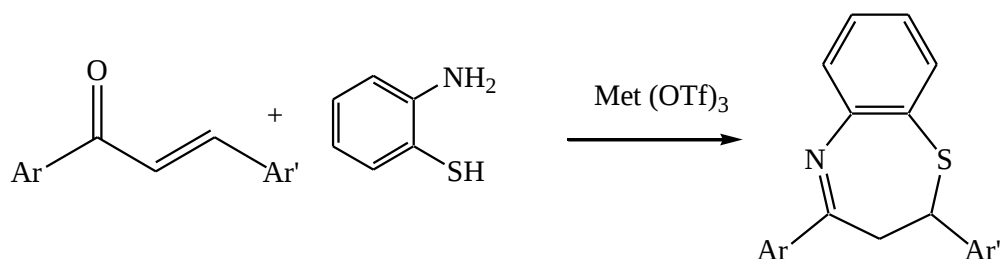
изменения обусловлены различием механизмов катализа, а именно тем, что каталитический эффект третичных аминов определяется наличием в их растворах ионов гидроксила, тогда как для остальных аминов в ходе каталитического цикла образуется иммониевое производное, и его активность прямо коррелирует с основностью [32].

Различные методики получения бензо-1,5-тиазепинов включают использование уксусной или трифторуксусной кислот в этаноле [33-35], уксусной кислоты в ДМФА при микроволновом облучении [36], этанола, насыщенного HCl [26], каталитических количеств пиперидина в толуоле, пиридина. Однако эти методы имеют недостатки: применение высококипящих растворителей (ДМФА), необходимость в специальном оборудовании при использовании коррозионных (газообразный хлористый водород, трифторуксусная кислота) и опасных (пиридин) реагентов. Таким образом, сохраняется потребность в разработке более эффективных синтетических методов.

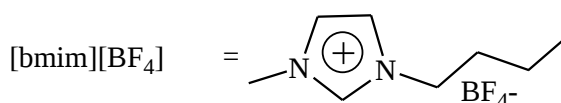
В последнее время активной и интересной областью исследований становятся заменители традиционных органических растворителей, такие, как вода и ионные жидкости, в том числе на основе солей 1,3-диалкилимидазолия. Они применяются в качестве растворителей и катализаторов для присоединения по Михаэлю *o*-аминотиофенола к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Так, в работе [37] использованы смеси ионная жидкость – вода, в качестве ионной жидкости применяли тетрафторборат 1-пентил-3-метилимидазолия ([pmim]BF₄).

Реакции Михаэля в основных средах протекают довольно медленно и не обеспечивают удовлетворительных выходов даже при длительном времени реакции. В некоторых недавно разработанных методиках в качестве катализатора используют кислоты Льюиса. Широкое применение как кислоты Льюиса в последнее время получили трифлаты редкоземельных металлов. Авторы [37] сообщают о реакции присоединения тиолов по Михаэлю к α,β -ненасыщенным кетонам, катализируемой трифлатами металлов в ионной жидкости. Наилучший каталитический эффект при комнатной температуре с хорошим выходом и наименьшим временем реакции показали трифлаты иттербия Yb(OTf)₃ и цинка Zn(OTf)₂. В качестве растворителя наиболее эффективно себя показала ионная жидкость [bmim][BF₄] – тетрафторборат 1-бутил-3-метилимидазолия. Авторы использовали эти условия для селективного присоединения по Михаэлю 2-аминотиофенола к халкону с образованием бензо-1,5-тиазепина с высоким выходом (схема 5).

Схема 5



Ar = Ph; Ar' = Ph, $\Rightarrow$ Yb (OTf)₃ (20% $\Rightarrow$ $\Rightarrow$), [bmim][BF₄], $\Rightarrow$ 84% [37]



Ar = Ph, *o*-HOC₆H₄; Ar' = Ph, *p*-MeOC₆H₄; $\Rightarrow$ Er (OTf)₃ (5% $\Rightarrow$ $\Rightarrow$), CH₃CN, $\Rightarrow$ 48-98% [38]

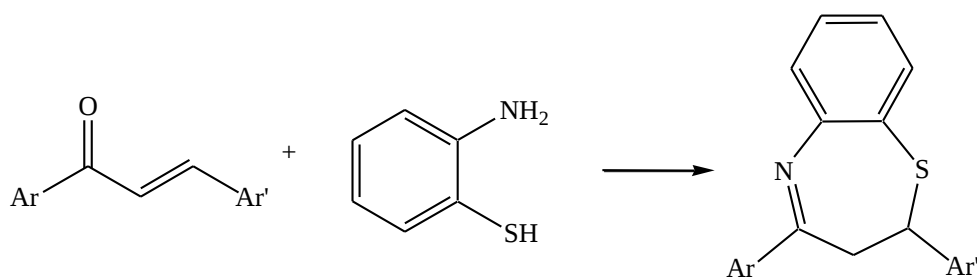
Ar = Ph, *o*-HOC₆H₄, *o,p*-(HO)₂C₆H₃, *p*-HOC₆H₄; Ar' = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *o*-HOC₆H₄, *p*-HOC₆H₄; $\Rightarrow$ Ga (OTf)₃ (10% $\Rightarrow$ $\Rightarrow$), CH₃CN, $\Rightarrow$ 30-95% [39]

Как разновидность вышеописанного способа представляет интерес методика получения различных 1,5-бензогетероазепинов, в том числе бензотиазепинов, с использованием трифлата эрбия как активатора халконов при дополнительном стимулировании реакции микроволновым излучением [38] (схема 5). Можно видеть, что выходы продуктов существенно повышаются в случае халконов, содержащих *o*-гидроксигруппу в кольце, соседнем с карбонильной группой. В отсутствие катализатора реакция не идет. В качестве оптимального растворителя из ряда исследованных (этилацетат, хлоруглеводороды, вода и ацетонитрил) опытным путем был выбран ацетонитрил. Влияние *o*-гидроксигруппы на эффективность образования бензотиазепинов из замещенных халконов было показано на примере использования трифлата галлия в качестве катализатора [39] (схема 5). Первой стадией авторы считают взаимодействие аминогруппы реагента по карбонильной группе халкона, катализируемое солью галлия за счет ее комплексообразования с участием *o*-гидроксигруппы, и последующее замыкание гетероцикла присоединением тиогруппы по Михаэлю. Предлагаемый авторами [39] механизм реакции с участием трифлата галлия приведен на схеме 6.

Схема 6

Авторы [42] предложили экологичный, удобный и простой одностадийный метод получения бензо-1,5-дiazепинов в воде с трибромидом тетрабутиламмония в качестве катализатора. В оптимальных условиях (количество катализатора 5% мольн., температура 80 °C) выходы продуктов составляют 75-94% (схема 7).

Схема 7



Ar = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-CH₂=CH-CH₂-OC₆H₄, *o*-HOC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-HOC₆H₄,

Ar' = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-HOC₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄, C₄H₃S, C₄H₃NH,

реакция. *n*-Bu₄NBr₃ (5% в смеси), H₂O, 80 °C, выход 75-94% [42]

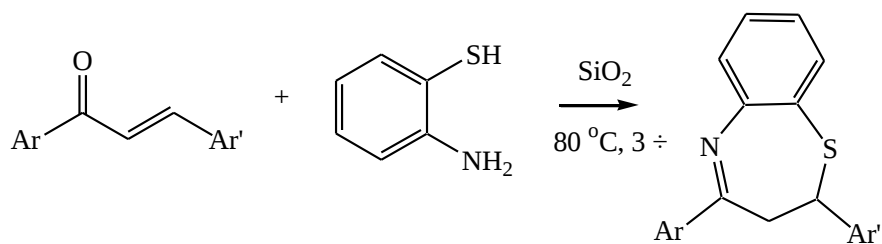
Ar = Ph, *p*-MeOC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄, *o*-HO-*m*-Cl-*p*-MeC₆H₂, *p*-C₃H₃N₂C₆H₄,

Ar' = Ph, *p*-IC₆H₄, *p*-CH₃OC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-FC₆H₄, C₄H₃S,

o-HO-*m*,*p*-Cl₂C₆H₂, *o*-HO-*m*-BrC₆H₃

реакция. (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (10% в смеси), EtOH, 80 °C, выход 81-93% [43]

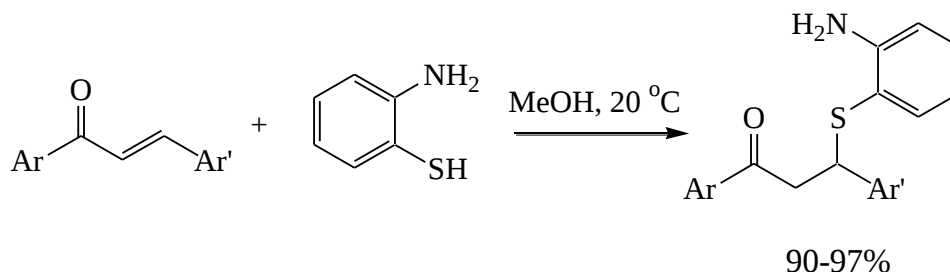
Исследование реакции *o*-аминотиофенола с халконом на различных твердых подложках без растворителя [44, 45] показало, что оксид кремния является наиболее удобной твердой подложкой для синтеза 1,5-бензотиазепинов, тогда как SiO₂, обработанный кислотой, оказался неэффективным. При проведении реакции в толуоле из халконов, содержащих электронодонорные заместители (метил- и метоксигруппу), образуются только β-фенил-β-(2-аминофенилмеркапто)-пропиофеноны, тогда как из халконов с электроноакцепторными заместителями (нитрогруппа) были получены только 1,5-бензотиазепины. В то же время реакция на оксиде кремния без растворителя дала 1,5-бензотиазепины с хорошими выходами, независимо от заместителей в халконах, за исключением нитро- и гидроксигрупп: в этих случаях выходы были ниже, чем из халконов с другими заместителями. По-видимому, низкая реакционная способность халконов, содержащих нитро- и гидроксигруппы, обусловлена более сильной адсорбцией этих групп на поверхности оксида кремния, чем карбонильная группа в той же молекуле. Реакция халконов с *o*-аминотиофенолом была проведена в одну стадию в присутствии оксида кремния при 80 °C без растворителя и привела к 2,4-дифенил-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепину [46] (схема 8).



Ar = Ph, Ar' = Ph, 87%;	Ar = Ph, Ar' = 4-ClC ₆ H ₄ , 78%;
Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , Ar' = Ph, 75%;	Ar = Ph, Ar' = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 83%;
Ar = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , Ar' = Ph, 73%;	Ar = Ph, Ar' = 4-HOC ₆ H ₄ , 44%;
Ar = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , Ar' = Ph, 61%;	Ar = Ph, Ar' = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , 68%.

Реакции халконов с *o*-аминотиофенолом не всегда приводят к бензо-1,5-дiazепинам, а часто останавливаются на первой стадии, когда конечным продуктом является β-тиа-аддукт Михаэля. Авторы работ [47-56] описывают реакции присоединения по Михаэлю *o*-аминотиофенола к замещенным халконам с использованием фторапатита (FAP), синтетического дифосфата Na₂CaP₂O₇, природного фосфата (NP), допированного KF и Li/NP, в качестве новых твердых подложек; реакцию проводят в метаноле при комнатной температуре (схема 9). Образование продуктов побочных реакций, таких, как 1,2-присоединение, бис-присоединение и полимеризация, не наблюдалось. Существенные преимущества этих методик - очень хорошие выходы продуктов, мягкие условия, короткие времена реакции, неводная процедура обработки и применение недорогого катализатора многократного использования.

Схема 9



Ar = Ph, Ar' = Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄; NP и KF/NP [47, 48]
 Ar = Ph, Ar' = Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄; Na₂CaP₂O₇ [49, 50]
 Ar = Ph, Ar' = Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄; FAP [53, 55]
 Ar = Ph, Ar' = Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 4-OMeC₆H₄; Li/NP [54, 56]

Представляет интерес также присоединение по Михаэлю тиолов к енонам в основных водных средах в мягких условиях, например, в водном растворе буры. Реакции тиа-Михаэля легко протекают при $\text{pH}=9.5$ с использованием буры как катализатора и воды в качестве растворителя. Бура проявляет себя как эффективный, экологичный и очень рентабельный катализатор. Будучи природным материалом, растворимым и эффективным при использовании в воде, бура удовлетворяет принципам “зеленой химии” [57]. Методики проведения реакции Михаэля изменились за эти годы настолько, что позволяют использовать множество реактивов и катализаторов; поиск улучшенных версий продолжается.

Суммируя результаты работ, рассмотренных в данном разделе, можно сделать следующие выводы. Реакции халконов с *o*-аминотиофенолом протекают довольно легко, образуя либо продукты тиа-присоединения по Михаэлю, либо производные 2,4-дифенил-1,5-бензотиазепина, в зависимости от используемых сред и катализаторов, которые отличаются большим разнообразием. В последние годы широко используются современные методики синтеза бензо-1,5-тиазепинов, основанные на применении твердых подложек, ионных жидкостей, водных сред, а также ультразвука и микроволнового излучения. Эти данные свидетельствуют о возрастающем интересе к получению производных бензо-1,5-диазепина.

1.2.2. Реакции с гидразинами и фенилгидразином

Реакции халконов с гидразинами приводят к соответствующим гидразонам, а также к производным ди- и триарилпиразолинов [1]. Пиразолины - хорошо известные и практически важные пятичленные азотсодержащие гетероциклические соединения [58]. Химия производных 2-пиразолина получила значительное развитие в 50-х-60-х годах прошлого столетия в связи с применением арилзамещенных 2-пиразолинов в качестве оптических отбеливателей и особенно активаторов органических сцинтилляторов. Отбеливателями служат, главным образом, 1,3-диарилзамещенные производные, а в сцинтилляционной технике используются 1,3,5-триарил-2-пиразолины (ТАП) [5]. В последние годы производные пиразолина активно используются в качестве флуоресцентных составляющих в OLED – органических светоизлучающих диодах [59-61].

Замещенные пиразолины и их производные являются важными составляющими биологически активных соединений [58, 62]. Открытие этого класса соединений обеспечивает выдающуюся историю современных разработок лекарственных препаратов [63]. Пиразолины обладают широким спектром биологической активности - антибактериальной [64, 65], жаропонижающей [64, 66], противоопухолевой [67], антидиабетической [68], антидепрессантной [69, 70], антимикробной [71, 72], анальгетической [73] и другими. N-Арилпиразолы с электроноакцепторными заместителями в ароматических кольцах могут быть эффективно использованы как инсектициды [74].

Триарилпиразолины используются как сопряженные флуоресцентные красители, излучающие в синей области и обладающие высоким квантовым выходом флуоресценции и электролюминесценции [75-78].

Существует несколько структурных изомеров пиразолина (рисунок 2):

Рисунок 2



Наиболее изученным типом пиразолиновых соединений являются 2-пиразолины. Начиная с конца XIX века, реакция α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов с гидразинами становится одним из наиболее популярных методов получения 2-пиразолинов [58]. В результате были синтезированы многочисленные замещенные 2-пиразолины, что сделало возможным исследование взаимосвязи между структурой и активностью этих веществ.

В реакции α,β -ненасыщенных кетонов с гидразинами вовлекается в первую очередь карбонильная группа [1]. Этот факт обычно объясняют большей нуклеофильностью производных гидразина по сравнению с аминами из-за наличия неподеленной пары, соседней с атакующим атомом (« α -эффект») [79]. Далее происходит

внутримолекулярная циклизация гидразонов за счет присоединения аминогруппы к β -атому углерода (присоединение по Михаэлю).

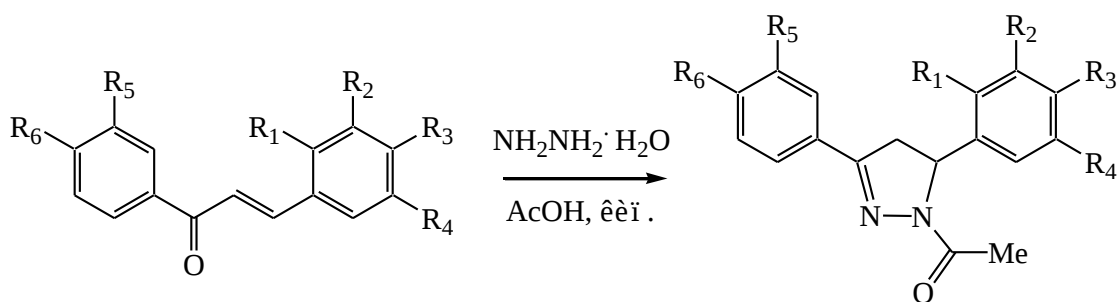
Ниже будут рассмотрены реакции халконов с гидразингидратом и его производными, а также с фенилгидразином.

1.2.2.1. Взаимодействие с гидразингидратом и его производными

Как уже было отмечено выше (стр. 20), пиразолиновый цикл входит в структуры многих биологически активных ингредиентов, при этом важным элементом является наличие электроноакцепторной функциональной группы у атома азота в положении 1. Взаимодействие халконов с гидразингидратом в уксусной кислоте приводит к 1-ацетилзамещенным пиразолинам, обладающим цитотоксическим [80], противосудорожным [81], противоопухолевым [82] и другими видами фармакологического действия. Получение N-ацетилпиразолинов реакцией халконов с гидразингидратом при кипячении в CH_3COOH описано в ряде работ [62, 80-82], продукты образуются с довольно высокими выходами (схема 10).

Помимо одностадийного ведения ацетильной группы в пиразолиновый цикл вышеописанным методом, были исследованы реакции халконов с ацилгидразинами различного строения. Так, в работе [83] изучалось взаимодействие халконов с ацилгидразинами в присутствии различных циклических аминов (DABCO - 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан, DMAP - 4-диметиламинопиридин, DBU - 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, хинуклидин - 1-азабисцикло[2.2.2]октан, TMG - *N,N,N,N*-тетраметилгуанидин, MTBD - 7-метил-1,5,7-триазабисцикло[4.4.0]дец-5-ен, TBD - 1,5,7-триазабисцикло[4.4.0]дец-5-ен). Показано, что в зависимости от строения катализатора в реакции получают аза-аддукт Михаэля и/или соответствующий пиразолин, причем в присутствии TBD последний образуется почти количественно. Строение халкона также влияет на выход пиразолина: с небольшим выходом (~20%) образуется пиразолин, содержащий нитрогруппу в *n*-положении 5-фенильного фрагмента, а для остальных халконов, независимо от заместителей, выходы пиразолинов были довольно высокими.

Схема 10



$R_6 = \text{Me, MeO, Cl, F};$

$R_2 = \text{Cl, } R_3 = \text{Cl, } R_1 = R_3 = \text{Cl, } R_2 = R_3 = \text{Cl}_2, R_1 = \text{Cl}$ [62], $\text{yield } 67\text{-}90\%$

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 = \text{H}$

$R_3 = \text{OCH}_3, R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$

$R_3 = \text{N(CH}_3)_2, R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$

$R_1 = R_2 = \text{Cl, } R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$

$R_2 = R_3 = \text{OMe, } R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$

$R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe, } R_1 = R_5 = R_6 = \text{H}$

$R_2 + R_3 = \text{O-CH}_2\text{-O, } R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = \text{H}$

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H, } R_6 = \text{Br}$

$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = \text{H, } R_3 = \text{OCH}_3, R_6 = \text{Br}$

$R_2 = R_3 = \text{OMe, } R_1 = R_4 = R_5 = \text{H, } R_6 = \text{Br}$

$R_2 = R_3 = R_4 = \text{OCH}_3, R_1 = R_5 = \text{H, } R_6 = \text{Br}$

$R_2 + R_3 = \text{O-CH}_2\text{-O, } R_1 = R_4 = R_5 = \text{H, } R_6 = \text{Br}$

$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = \text{H, } R_5 = \text{NO}_2$

$R_1 = R_2 = R_4 = R_6 = \text{H, } R_3 = \text{OMe, } R_5 = \text{NO}_2$

$R_2 = R_3 = \text{OMe, } R_1 = R_4 = R_6 = \text{H, } R_5 = \text{NO}_2$

$R_1 = R_2 = \text{Cl, } R_3 = R_4 = R_6 = \text{H, } R_5 = \text{NO}_2$

$R_2 + R_3 = \text{O-CH}_2\text{-O, } R_1 = R_4 = R_6 = \text{H,}$

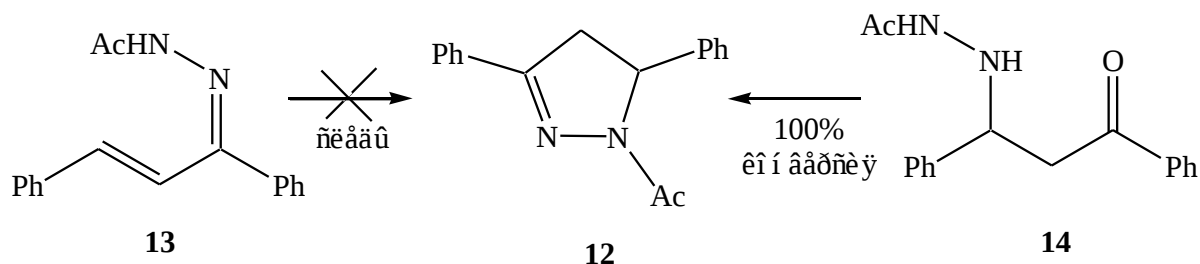
$R_5 = \text{NO}_2$

[80], $\text{yield } 68\text{-}90\%$

$R_6 = \text{Cl, Br, NO}_2$ [81]

Авторы [83] исследовали последовательность стадий образования пиразолинов и показали, что гидразоны, заведомо полученные из халконов, в приведенных на схеме условиях дают только следы пиразолинов, в то время как аза-аддукт Михаэля полностью превращается в пиразолин (схема 11). Таким образом, показано, что 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен эффективно стимулирует циклоконденсацию N-ацилгидразинов с халконами, приводя к различным 3,5-диарилпиразолинам с электроноакцепторными функциональными группами при атоме N1, в то время как другие амины содействуют реакции аза-Михаэля через присоединение первичных аминов. Эта простая методика может быть полезна для быстрого синтеза пиразолинов в медицинской химии.

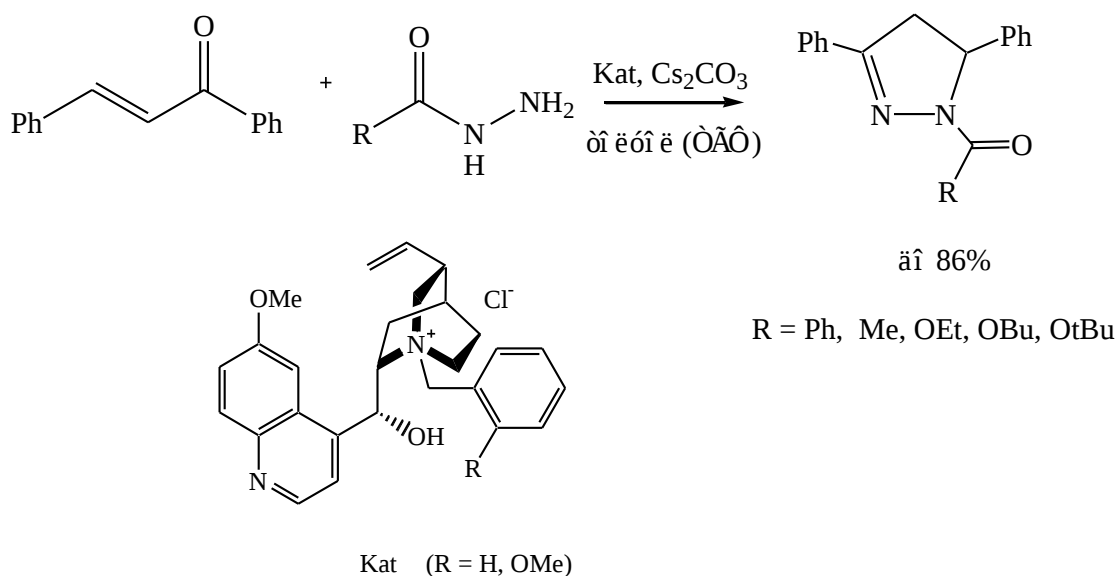
Схема 11



Êàò. TBD (0.1-0.2 ýêâ.), CH₃CN, 60-80 °Ñ, 24 ÷

В связи с возросшим спросом на фармацевтически важные азатетероциклы особый интерес привлекают энантиоселективные синтезы таких соединений, основанные на применении хиральных реагентов или хиральных катализаторов. Авторами работы [84] исследован энантиоселективный синтез N-ацетилпиразолинов взаимодействием халконов с ацилгидразинами в условиях межфазного катализа, в качестве катализаторов использованы соли металлов и хиральные четвертичные соли аммония из доступных алкалоидов хинного дерева. Показано, что с наилучшим выходом (77-80%) и высокой энантиоселективностью (92-93%) N-ацилпиразолины образуются из халкона и *трет*-BuOCONHNH₂ в ТГФ при катализе солью хинидиния в присутствии карбоната цезия (схема 12).

Схема 12



Таким образом, взаимодействие халконов с гидразинами и ацилгидразинами является довольно простым и удобным методом получения практически важных биоактивных N-ацилпиразолинов. Применение хиральных реагентов и катализаторов дает энантиомерные соединения с высокими выходами.

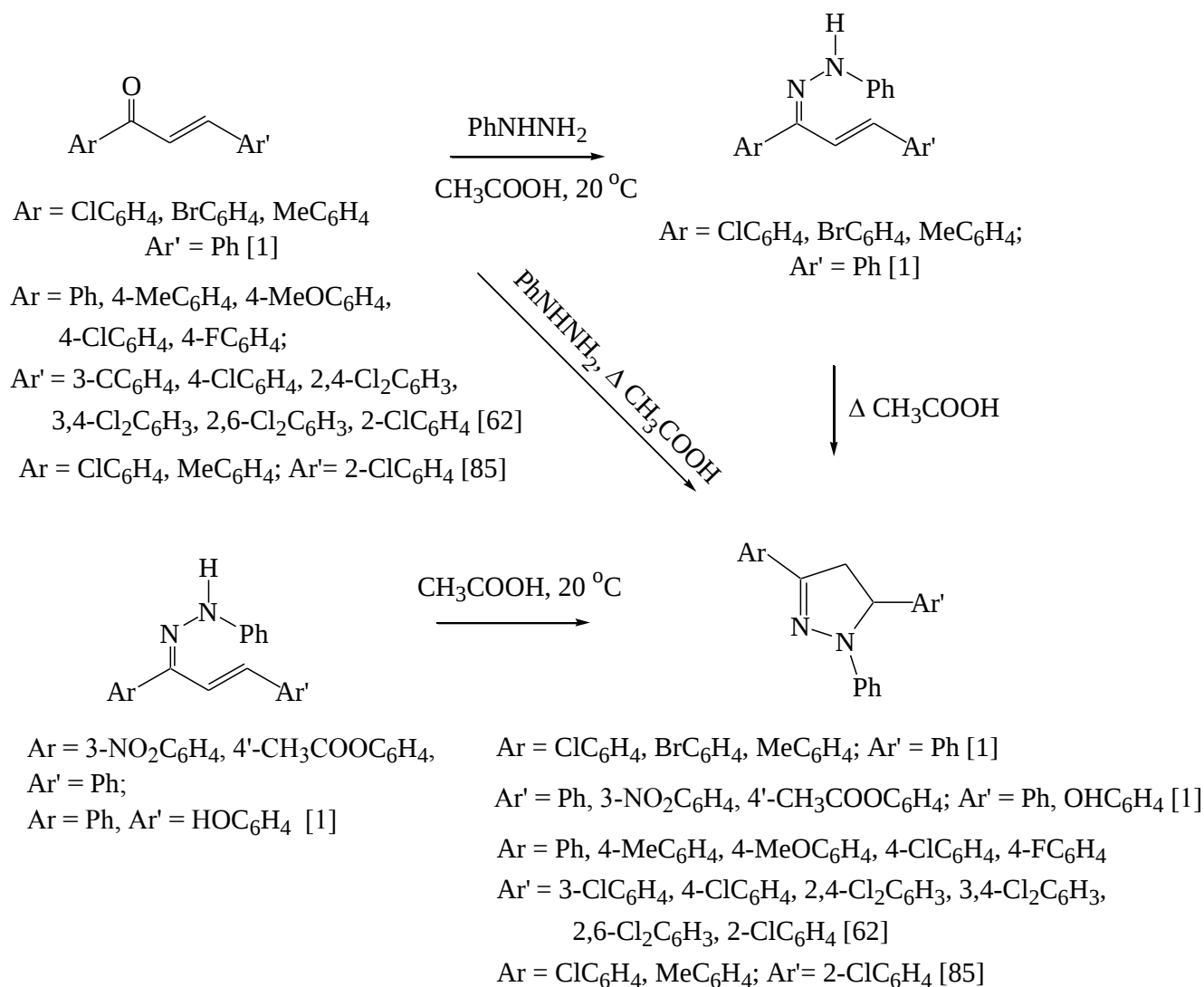
1.2.2.2. Взаимодействие с фенилгидразином

Реакции халконов с фенилгидразином более широко исследованы. При взаимодействии этих реагентов получают соответствующие фенилгидразоны, которые могут превращаться в 1,3,5-трифенилпиразолины при кипячении в уксусной кислоте. Некоторые фенилгидразоны неустойчивы и легко превращаются в пиразолины даже при комнатной температуре. Если реакцию проводят при более высокой температуре, то интермедиат – фенилгидразон - претерпевает циклизацию в соответствующий пиразолин в условиях реакции (схема 13) [1].

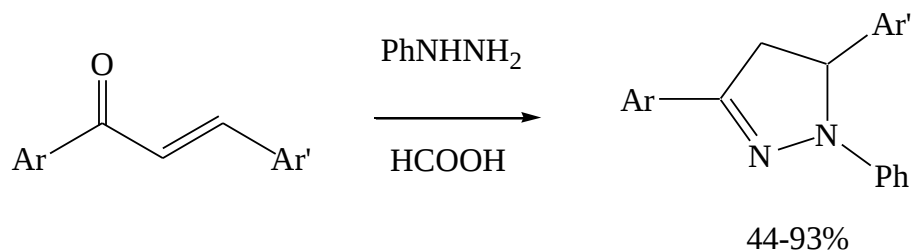
Известно, что хлорзамещенные органические соединения обладают различными видами биологической активности, которые делают их ценными активными медицинскими препаратами или агентами для защиты растений. По этой причине реакцией халконов с фенилгидразином были синтезированы 1-замещенные 3,5-диарил-2-пиразолины с атомами хлора в ароматических кольцах, находящихся в положениях 3 и 5 пиразолинового остова. Хлорпроизводные халконов вводили в реакцию с фенилгидразином в горячей уксусной кислоте, получая 3,5-диарил-1-фенил-2-пиразолины с хорошими выходами (65-93%) (схема 13) [62].

Наряду с уксусной кислотой в качестве растворителя и катализатора реакции используется муравьиная кислота. Авторы [62, 86] описали синтез 1,3,5-тризамещенных-2-пиразолинов из халконов и фенилгидразина в присутствии муравьиной кислоты (схема 14). Подобраны оптимальные условия синтеза: лучшим растворителем является EtOH, за время от 10 до 35 мин выходы составляют от 72 до 92%. Это вполне сравнимо с действием уксусной кислоты в тех же условиях.

Cхема 13



Cхема 14

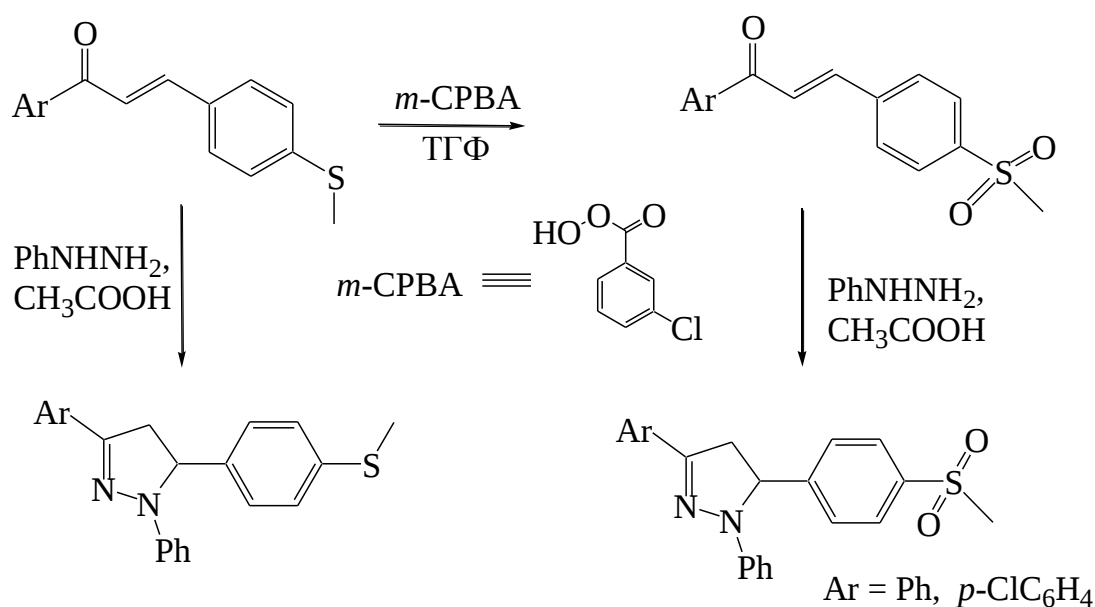


$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $\text{Ar}' = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,6\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ [62]

$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4;$
 $\text{Ar}' = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3, 3\text{-BrC}_6\text{H}_3, 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ [85]

Все большее значение приобретают исследования, направленные на разработку новых потенциальных лекарств с широким спектром активности. Проведенное в работе [87] исследование было сосредоточено на синтезе новых 1,3,5-триарил-2-пиразолинов, которые обладают как *p*-гликопротеин-ингибирующей, так и антимикробной активностью. Особенностью их структуры является наличие в одном из арильных колец сульфидной группы, окисленной далее в метилсульфогруппу *m*-хлорнадбензойной кислотой. Методика синтеза 1,3,5-триарил-2-пиразолинов из соответствующих замещенных халконов предполагает типичные условия реакции – кипячение с фенилгидразином в уксусной кислоте – и приведена на схеме 15. Получен и охарактеризован ряд 1,3,5-трифенил-2-пиразолинов, а также оценена *in vitro* их противотуберкулезная, антибактериальная и противогрибковая активность. Обнаружено, что по сравнению с тиометильными заместителями метилсульфонильные заместители в кольце А приводят к более высокой активности против бактериальных и грибковых штаммов.

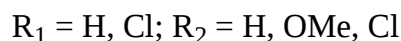
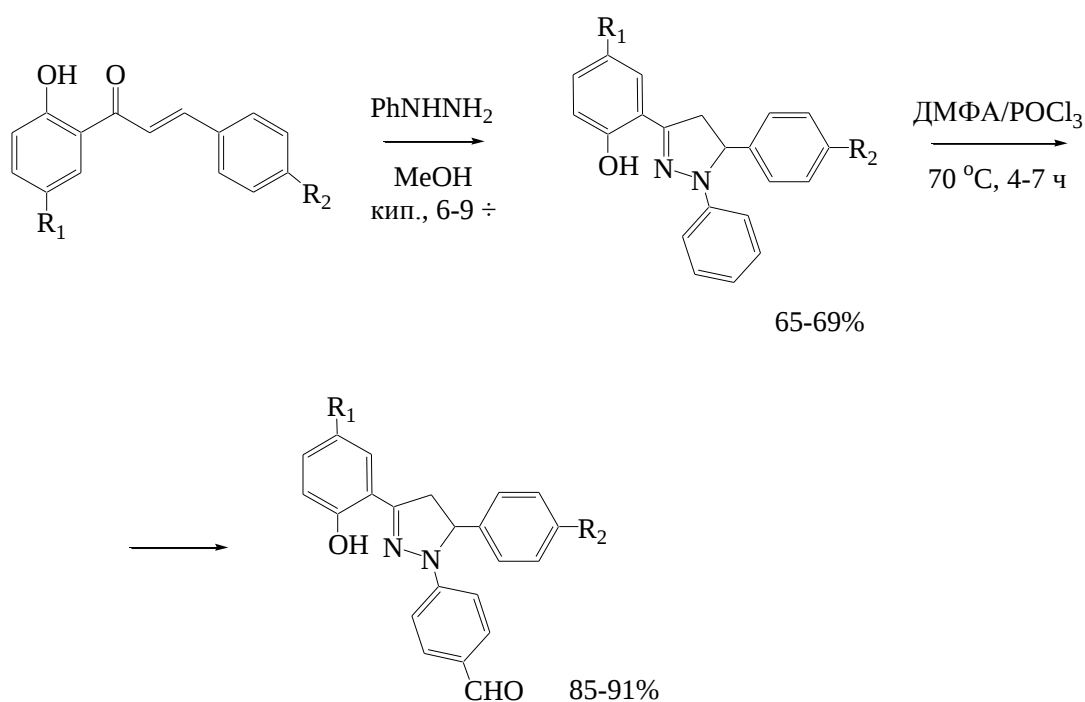
Схема 15



Ar = *p*-ClC₆H₄, *m*-HOCH₂OC₆H₄, *o*-HOCH₂OC₆H₄,
p-CH₃C₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄, *p*-EtOC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄,
p-FC₆H₄, *m*-MeOC₆H₄, 2,3-MeOC₆H₃, *m*-BrC₆H₄,
p-BrC₆H₄, *m*-NH₂C₆H₄, *o*-ClC₆H₄

Авторы работы [88] синтезировали ряд новых 1-фенил-3,5-диарилпиразолинов, замещенных гидрокси- и метоксигруппами, для дальнейшего исследования их реакции с реагентом Вильсмайера-Хаака. В качестве исходных соединений реакцией фенилгидразина с 2'-гидроксиалконами при кипячении в метаноле были синтезированы 1-фенил-3,5-диарилпиразолины, которые взаимодействием с ДМФА- POCl_3 -аддуктом были превращены в соответствующие 4-(4,5-дигидро-3,5-диарилпиразол-1-ил)бензальдегиды с высокими выходами (схема 16). Полученные пиразолины были окислены до соответствующих пиразолов в присутствии йода. Формильная группа N-арилпиразолов может быть использована в синтезе производных, которые могут иметь потенциальное применение в качестве лекарств [88].

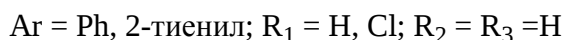
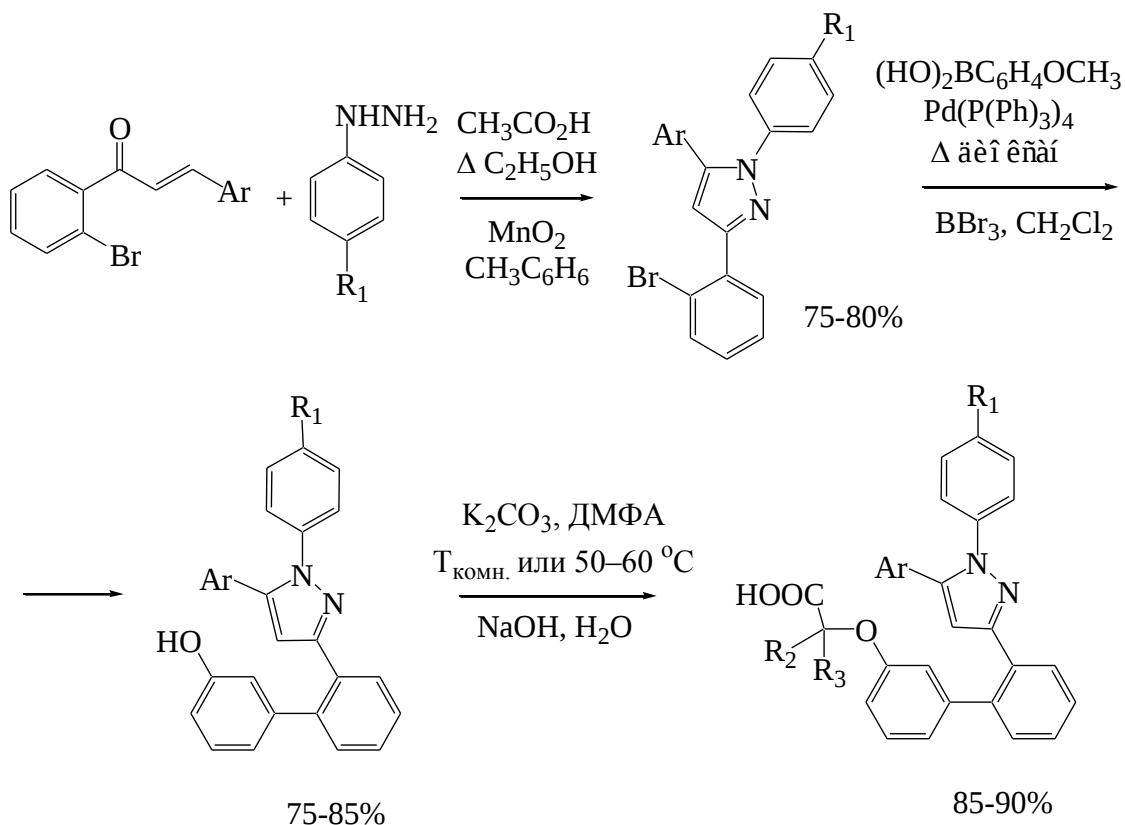
Схема 16



В работе [89] авторы разработали и синтезировали ряд замещенных пиразолов как новых человеческих α -FABP ингибиторов. Белки, связывающие жирные кислоты (FABPs), координируют внутриклеточное хранение и расход липидов, регулируют холестерин и фосфолипидный обмен веществ, а также могут стать новыми таргетными

препаратами при воспалительных заболеваниях. Синтез проводили реакцией замещенных халконов с фенилгидразинами в спиртово-кислой среде (схема 17). Полученные триарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолины затем окисляли в пиразолы, из которых реакцией Сузуки с замещенной бороновой кислотой и последующими превращениями получены целевые соединения. Показано, что самым мощным по действию и селективно образующимся соединением является 5-тиенильное производное, которое может служить в качестве базового компонента при разработке новых эффективных терапевтических агентов для профилактики и лечения атеросклероза, сахарного диабета второго типа и других воспалительных и метаболических заболеваний.

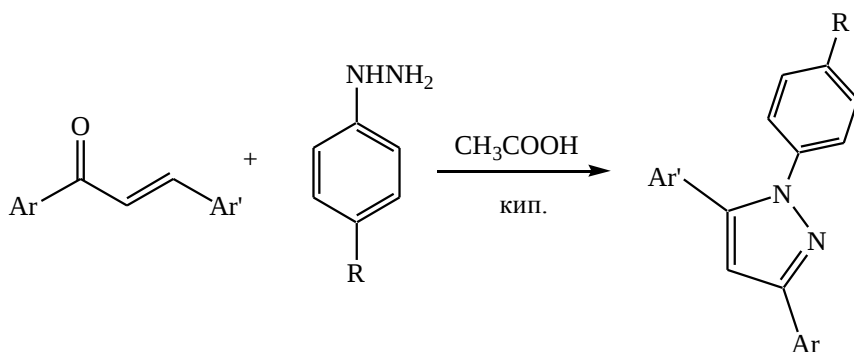
Схема 17



Пиразолы - многочисленные производные окисленной формы ди- и триарилпиразолинов – также обладают разнообразными лекарственными свойствами. Ввиду того, что пиразолы способны проявлять антиокислительные свойства за счет

улавливания дифенилпикрилгидразильных (DPPH) радикалов, в работе [90] исследован синтез и антиоксидантные свойства различных фенольных производных дендримерных пиразолов. Фенолы используются в качестве мостика с пиразольным ядром, чтобы выявить взаимное антиоксидантное влияние гидроксильных заместителей в фенольной части и атома азота в пиразольном цикле (схема 18). Антиоксиданты, содержащие гидроксильные группы в исходном халконе (APP и BPP), а не в фенилгидразине (CPP), оказались более эффективными ингибиторами окисления ДНК.

Схема 18

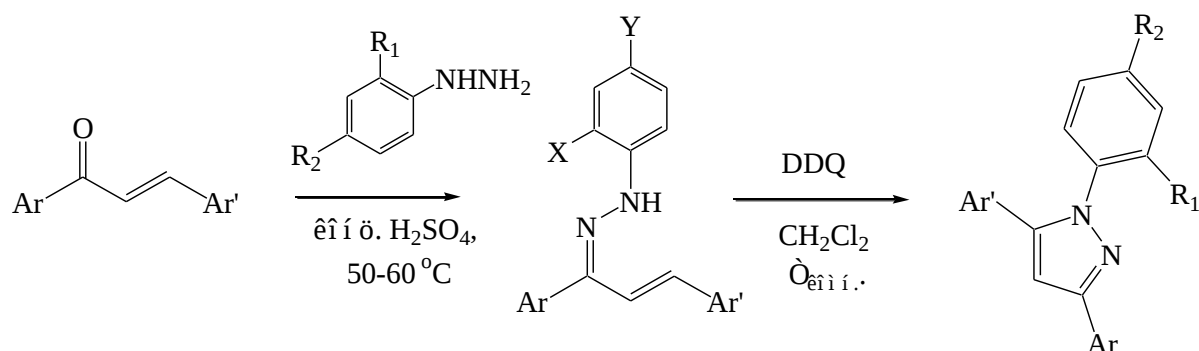


TPP, Ar=Ar'=Ph, R=H, 90%
 BPP, Ar=Ph, Ar'= 4-OHC₆H₄, R=H, 73%
 APP, Ar= 4-OHC₆H₄, Ar'=Ph, R=H, 59%
 CPP, Ar=Ar'=Ph, R=OH, 53%

Для получения пиразолов путем окисления 2-пиразолинов в литературе используются различные окислители - диацетат иодбензола, диоксид марганца, тетраацетат свинца, нитрат циркония, йод на активированном угле. Эти методы имеют свои недостатки - жесткие условия и продолжительное время реакции или образование трудно отделяемых побочных продуктов. Авторы [91] выбрали простой реагент, легко отделяемый от продукта и позволяющий использовать мягкие условия реакции - 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ), который является известным реагентом для окисления различных функциональных групп. Он дешев, доступен, легко растворим в большинстве растворителей при комнатной температуре. Известно, что производные пиразолина также окисляют до соответствующих пиразолов, используя DDQ. Это побудило авторов к использованию DDQ для получения 1,3,5-тризамещенных пиразолов непосредственно из халконов и арилгидразонов. Реакция халконов с соответствующими замещенными гидразинами в метаноле в присутствии

каталитических количеств конц. H_2SO_4 при 50-60 °C в течение 10 мин дала гидразоны, которые были подвергнуты окислительной циклизации в присутствии DDQ в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 2 ч с образованием пиразолов с хорошими выходами (схема 19). Метод дает ряд преимуществ - экологичные условия и короткое время реакции, простота обработки и отсутствие необходимости хроматографической очистки.

Схема 19



Ar = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄;
Ar' = Ph, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄; R₁ = R₂ = H, NO₂

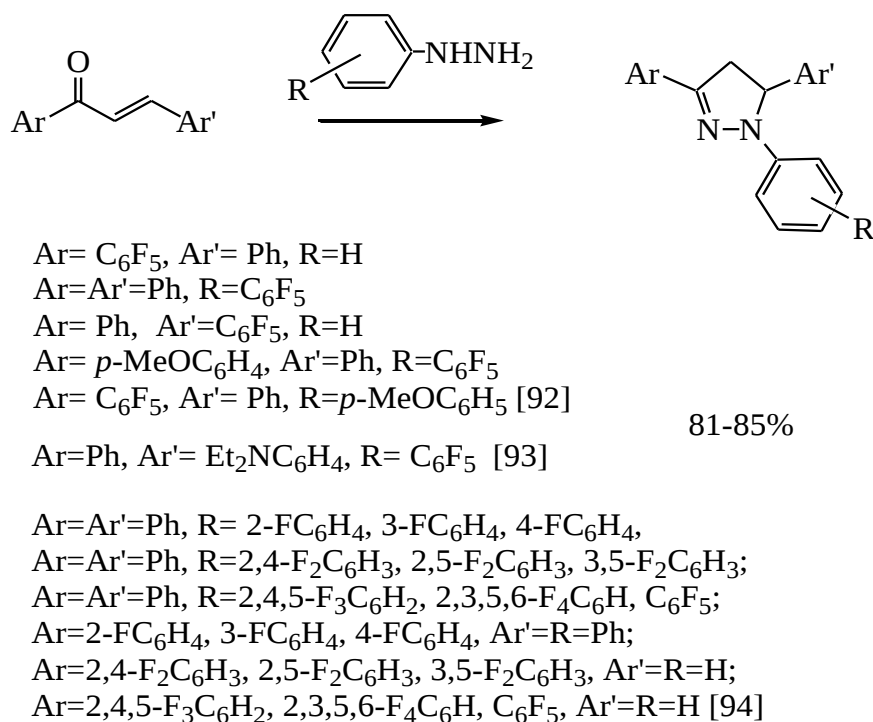
55-97%

В работах [92-94] исследованы реакции моно-, ди- и полифторированных халконов с фенилгидразинами, в том числе фторзамещенными, приводящие к разнообразным фторсодержащим триарилпиразолинам (схема 20); изучены спектральные и фотофизические характеристики последних. Показано, что фторированные триарилпиразолины могут применяться в биологии и медицине в качестве флуоресцентных меток.

В последние десятилетия появились новые методики синтеза, основанные на использовании нетрадиционных сред, катализаторов, твердых подложек. В качестве относительно новых катализаторов для тонкого органического синтеза используются гетерополикислоты (HPAs), что особенно важно для отраслей, связанных с красителями, ароматическими веществами, фармацевтической и пищевой промышленностью. Твердые гетерополикислоты привлекают внимание благодаря удобной методике процесса, простоте обработки (фильтрация) и сведению к минимуму затрат и отходов за счет повторного использования и утилизации катализаторов. В этом отношении

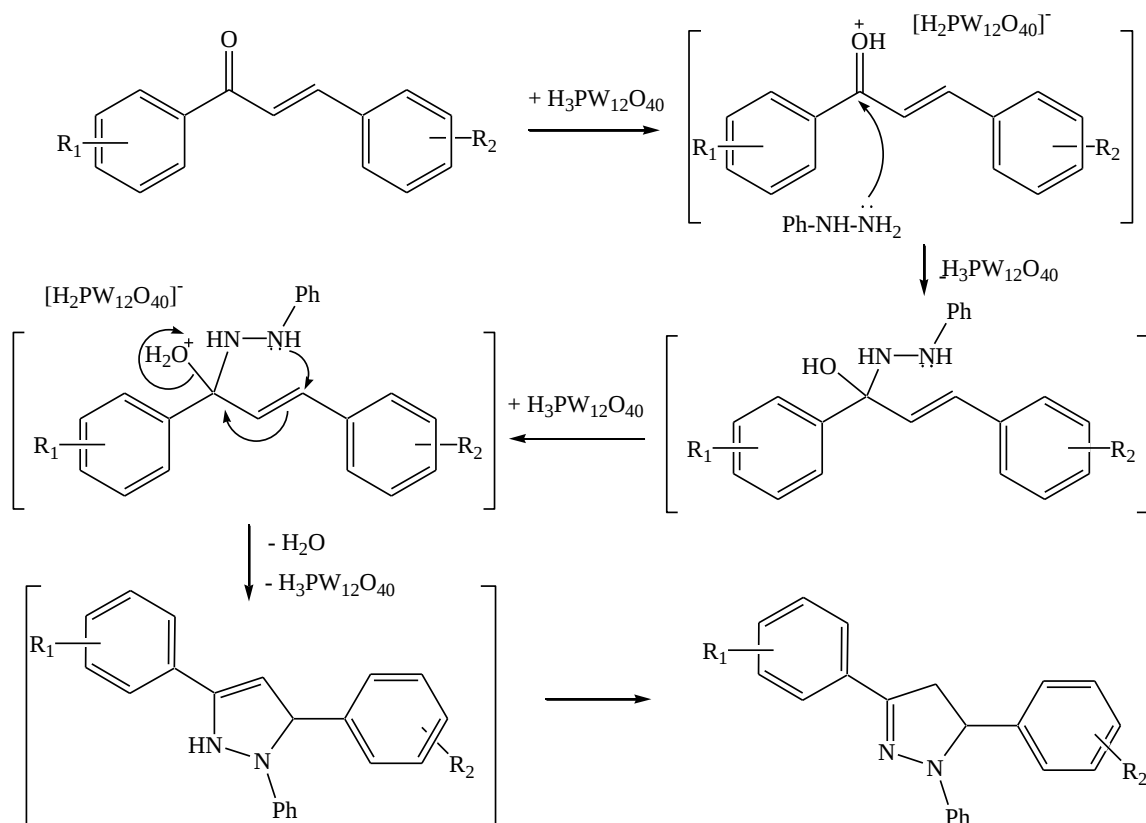
представляет интерес серия работ R. Fazaeli с соавторами, посвященных использованию гетерополиоксидов, полиоксометалата ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, PW_{12}) и поли(амидоamina) (ПА) в качестве катализаторов и твердых подложек в синтезе триарилпиразолинов [95-97].

Схема 20



В работе [95] авторы предлагают полиоксометалат (POMs) и $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ структуры Кеггина в качестве гетерогенного катализатора для синтеза производных 1,3,5-триарил-2-пиразолина. Оптимизация условий получения триарилпиразолинов позволила получить их с количественными выходами: было проведено сравнительное исследование различных растворителей (EtOH , MeOH , CH_2Cl_2 , CH_3CN) и температуры и показано, что этанол является лучшим из исследованных растворителей, а оптимальная температура составляет 45°C ; в этих условиях выход 1,3,5-триарил-2-пиразолинов составил 90-98%. Реакции хорошо протекали со всеми субстратами, но субстраты с электронодонорными группами в целом более реакционноспособны, чем с электроноакцепторными группами. Предполагаемый механизм реакции халконов с фенилгидразином в присутствии катализатора представлен на схеме 21.

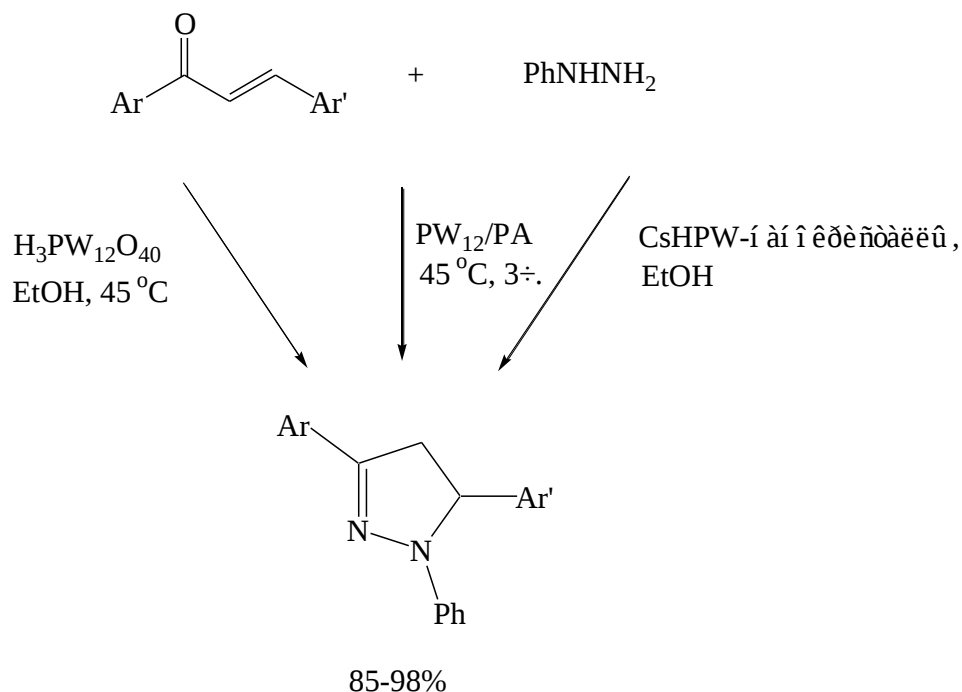
Схема 21



В развитие этих исследований авторы [96] приготовили новые катализаторы на основе полиоксометалата ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, PW_{12}) и поли(амидоamina) (ПА) методом пропитки из водных растворов при комнатной температуре, что позволило синтезировать серию новых производных 1,3,5-триарил-2-пиразолина из замещенных халконов и фенилгидразина в присутствии PW_{12} /ПА с высокими выходами. Показано, что оптимальное количество катализатора по отношению к подложке не должно превышать 35%. Механизм реакции в присутствии PW_{12} /ПА аналогичен механизму с катализатором $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$. В работе [97] была разработана методика получения 1,3,5-триарилпиразолинов с применением наночастиц CsHPW – экологичного, недорогого и эффективного катализатора.

Таким образом, авторами [95-97] разработаны альтернативные методы синтеза 1,3,5-триарилпиразолинов (схема 22). Преимуществом предложенных ими каталитических систем являются мягкие условия, короткое время реакции, высокие выходы продуктов, легкое приготовление катализатора, его нетоксичность, простота и легкость очистки целевых продуктов.

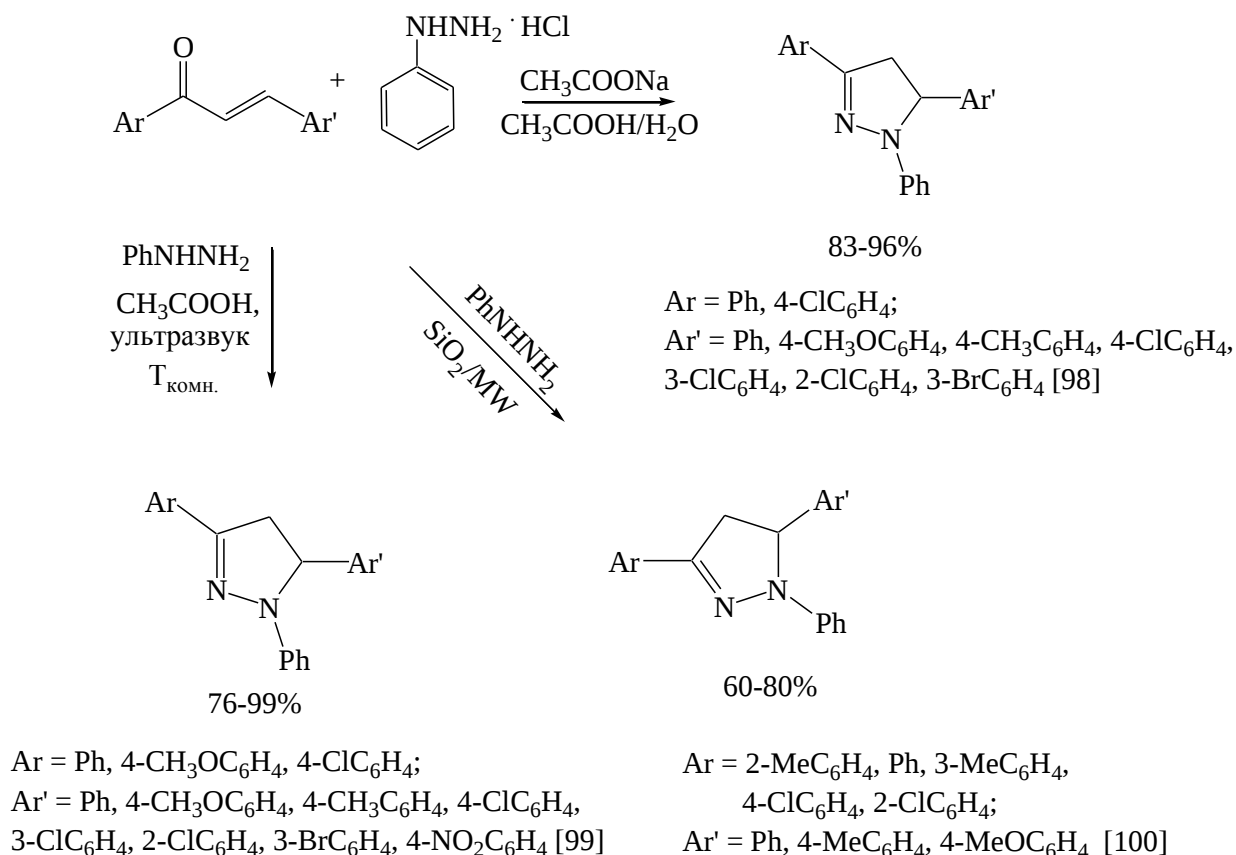
Схема 22



Ar = Ph, 4- ClC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 ;
 Ar' = Ph, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4 , 3- ClC_6H_4 , 2- ClC_6H_4 ,
 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 3- BrC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ [95-97]

В последние три десятилетия в органических реакциях все чаще стал использоваться ультразвук. По сравнению с традиционными методами ультразвуковая обработка является наиболее удобным способом и может быть осуществлена с хорошим выходом, меньшим временем реакции и в более мягких условиях [98-100]. Продолжая свои исследования по применению ультразвука в органическом синтезе, авторы работы [98] сообщают об эффективном и практичном методе синтеза 1,3,5-триарил-2-пиразолинов из халконов и гидрохлорида фенилгидразина в водном растворе ацетата натрия и уксусной кислоты под действием ультразвука. 1,3,5-Триарил-2-пиразолины получены за 1,5-2 ч при температуре $28-36^\circ\text{C}$ с выходом 83-96% (схема 23). Показано, что CH_3COONa в водной CH_3COOH приводит к увеличению выхода продукта; авторы полагают, что возможно, ацетат натрия способствует переводу гидрохлорида фенилгидразина в основание. Без применения ультразвука эта реакция при кипячении в течение 4 ч дает выход пиразолина 76%. Предполагаемая авторами последовательность стадий включает в себя первоначальное образование арилгидразона с последующей атакой азота по двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи.

Схема 23

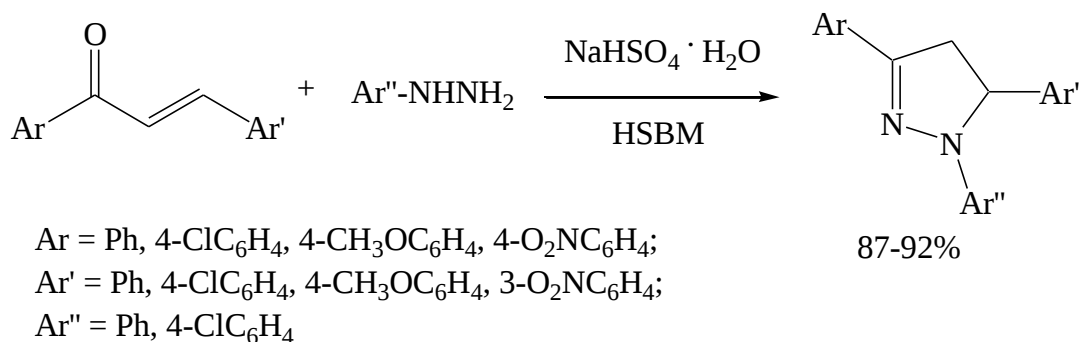


Продолжая это исследование, в работе [99] авторы сообщают о получении 1,3,5-триарил-2-пиразолинов из замещенных халконов и фенилгидразина в уксусной кислоте под действием ультразвукового облучения при комнатной температуре (схема 23). В этой методике CH₃COOH является и растворителем, и катализатором.

Данные о способности различных подложек к повышению селективности и реакционной способности органических реакций [101, 102] побудили исследователей проверить образование пиразолинов на подложке. Показано, что реакции без растворителя перспективны и экологичны, особенно при использовании неорганических твердых подложек. Так, в работе [103] сообщается об исключительно легком и экологичном методе получения 1,3,5-триарил-2-пиразолинов, при котором халконы претерпевают быструю циклизацию с фенилгидразином без растворителя на поверхности силикагеля с использованием микроволнового облучения, количественно образуя пиразолины за 110-180 секунд.

Еще один новый метод синтеза без растворителя включает использование механически активированных реакций, которые проводятся путем измельчения в шаровой мельнице. Растирание в высокоскоростной шаровой мельнице (HSBM) снижает токсические отходы и тем самым уменьшает вред для окружающей среды. Тем не менее, для циклизации халконов с фенилгидразинами HSBM ранее не использовали. Авторы [104] сообщают об эффективном методе синтеза 1,3,5-триарил-2-пиразолинов в присутствии $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и силикагеля с помощью HSBM. В отсутствие силикагеля или катализатора выход резко снижался. Предполагается, что силикагель может выступать в качестве агента по измельчению или абсорбента в этой реакции. После проведения реакции избыток фенилгидразина был регенерирован колоночной хроматографией и возвращен в синтетический цикл.

Схема 24



Реакция протекала с любыми заместителями, но соединения с электронодонорными группами, как правило, более реакционноспособны, чем с электроноакцепторными. Авторы полагают, что разработанный ими метод синтеза 1,3,5-триарил-2-пиразолинов является практичной альтернативой существующим методам.

В работе [105] для получения пиразолинов был использован гидросульфат калия в виде пропитки на подложке. Исследования реакции при микроволновом облучении, при обработке ультразвуком и в термических условиях с использованием различных твердых подложек показали, что применение $\text{KHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ на SiO_2 под MW без растворителя обеспечивает лучшие выходы за наиболее короткое время.

Таким образом, изложенные в обзоре литературные данные можно обобщить, сделав следующие выводы. Относительная легкость получения и высокая активность халконов делает их важными исходными соединениями для получения широкого ряда

гетероциклов, представляющих интерес для химии, фотохимии, биологии и медицины. Так, реакции халконов с азотсодержащими бинуклеофилами приводят к бензотиазепинам, пиразолинам, пиразолам и другим практически важным классам азагетероциклов.

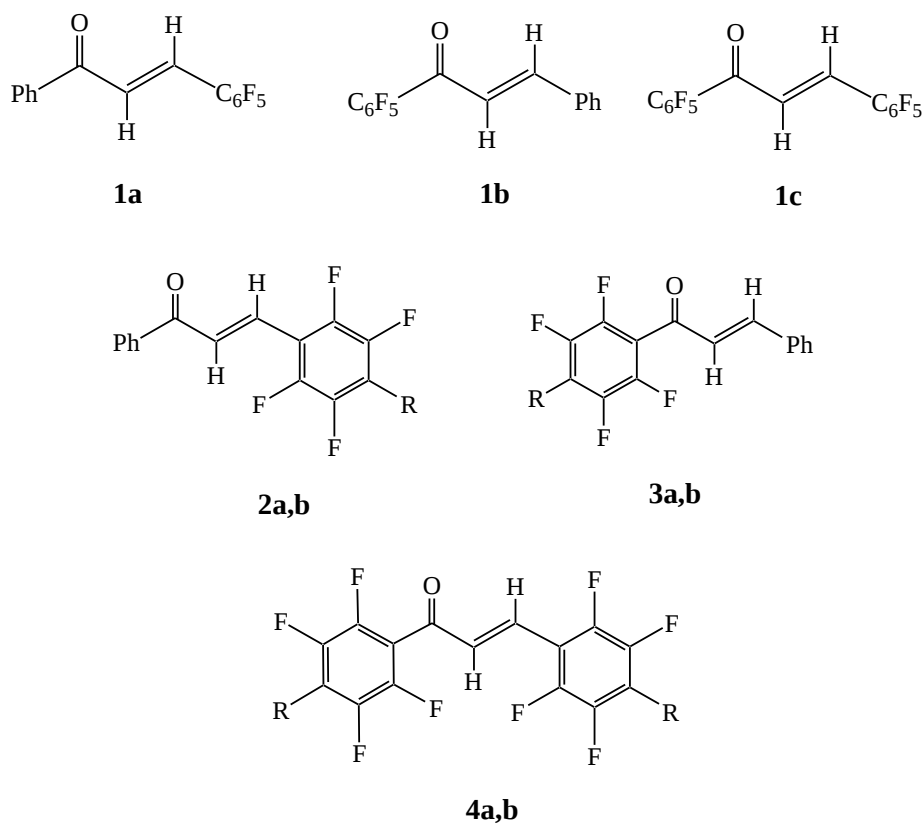
Несмотря на то, что химия халконов имеет давнюю и богатую историю, анализ литературы показывает, что и в наши дни интерес к этой области продолжает неуклонно расти. Наряду с традиционными методами превращений халконов применяются новейшие методики и оборудование – синтез на неорганических твердых подложках, использование ионных жидкостей, новых катализаторов, микроволнового излучения, механической активации, что приводит к сокращению времени реакций, увеличению выходов продуктов, удовлетворению требований современной экологии. Ведется также активный поиск новых функциональных производных данных классов гетероциклических соединений.

ГЛАВА 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ ХАЛКОНОВ С БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ (ОБЩАЯ ЧАСТЬ)

Целью данной работы является исследование взаимодействия полифторированных халконов с бифункциональными нуклеофильными реагентами как алифатического, так и ароматического ряда, направленное на получение производных, перспективных для использования в качестве люминофоров, мономеров, фоторезистов, прекурсоров для модификации кремнеземных частиц и др., а также биоактивных соединений.

В качестве исходных соединений в работе использованы изомерные пентафторфенилсодержащие халконы – пентафторбензальацетофенон **1a** и бензальпентафторацетофенон **1b**, декафторзамещенный халкон **1c**, а также их производные, замещенные в полифторированных кольцах фенокси- и пиперидиногруппой **2-4(a,b)** (рисунок 3).

Рисунок 3



R = PhO (**a**), (CH₂)₅N (**b**)

Из обзора литературных данных, касающихся реакционной способности халконов, следует неоднозначность направления их взаимодействия с нуклеофилами. Это связано с присутствием в молекуле халкона двух электрофильных центров - карбонильной группы и сопряженной с ней двойной связи - и предполагает двойственную реакционную способность, а именно 1,2-присоединение (взаимодействие по карбонильной группе) или 1,4-присоединение – реакцию присоединения нуклеофила по Михаэлю к β -атому углерода [1] (глава 1, стр. 9, схема 1). Наличие перфторфенильных колец создает дополнительные реакционные центры, что обусловлено легкостью замещения атомов фтора на остатки нуклеофильных групп и может быть использовано для дальнейшей функционализации халконов. Особый интерес, как было отмечено выше, представляют реакции с бинуклеофилами, которые приводят к интересным и практически важным гетероциклическим системам, а в полифторированном ряду могут служить способом введения различных функциональных групп.

В качестве бинуклеофильных реагентов нами выбраны соединения с функциональными группами, способными, с одной стороны, участвовать в реакциях сопряженной системы халкона (присоединение или гетероциклизация) и в реакциях замещения ароматически связанного фтора, а с другой – обладать способностью к дальнейшей модификации путем реакций, приводящих к фотохимически активным продуктам. Так, взаимодействие с производными акриловой кислоты может приводить к мономерам, перспективным для применения в фотополимерных материалах или в фоторезистах, а реакции с эпоксидными производными могут давать прекурсоры для модификации кремнеземных частиц. Такими функциональными группами являются амино-, гидроксигруппы, тиогруппы. Важное место среди вторичных реакций с бинуклеофилами занимают внутримолекулярные циклизации. С учетом этих обстоятельств нами выбраны для исследования реакции полифторзамещенных халконов с алифатическими и ароматическими бинуклеофильными реагентами – 2-меркаптоэтанолом, 4-гидроксипиперидином, *o*-аминотиофенолом, гидразингидратом и фенилгидразином.

2-Меркаптоэтанол был выбран как бинуклеофильный реагент, способный реагировать с полифторхалконами по различным направлениям, в зависимости от условий реакции. Тиольная группа может замещать атомы фтора в перфторфенильных кольцах, а также вступать в реакцию 1,4-присоединения, образуя β -тиа-аддукты

Михаэля. Гидроксильная группа в нейтральных условиях не обладает достаточной нуклеофильностью для того, чтобы заместить фтор в перфторфенильном кольце; для этого требуется использование алколюлятов или присутствие сильных основных реагентов. Однако гидроксильная группа легко функционализуется взаимодействием с хлорангидридами кислот, эпоксидами и другими реагентами.

В литературе обнаружено всего три работы по взаимодействию халконов с меркаптоэтанолом [37, 106, 107]. Чтобы иметь представление о реакционной способности реагентов подобной структуры по отношению к халконам, в данной главе приведен дополнительно обзор литературы по взаимодействию халконов с алкилтиолами.

2.1. Взаимодействие халконов с алкилтиолами (обзор литературы)

Реакции α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с тиолами алифатического ряда протекают по пути 1,4-присоединения с образованием тиа-аддуктов Михаэля. Сопряженное 1,4-присоединение типа Михаэля считают одним из наиболее важных методов функционализации в органическом синтезе. Присоединение по Михаэлю, образующее связь углерод-сера, играет ключевую роль в биосинтезе, а также в химическом синтезе биологически активных соединений, обладающих различными видами биологического действия – антибактериальным [108-109], противогрибковым [110, 111], противоопухолевым, антитуберкулезным [112], антитромботическим, антиоксидантным, противовоспалительным и другими видами активности. β -Меркаптокарбонильные производные используются в синтезе различных биологически активных соединений, таких как тиохроманы [113], тиопираны [114], бензотиазепины и др.

Реакции халконов с различными тиолами, как ароматическими (глава 1), так и алифатическими, довольно хорошо исследованы. В литературе известно большое количество реагентов для присоединения тиолов к сопряженным кетонам, однако реакции халконов с меркаптоэтанолом, как уже отмечалось, остаются малоизученными. Для получения более общих представлений о реакциях этого типа здесь будут

рассмотрены литературные данные, касающиеся сопряженного присоединения алкилтиолов различного строения к халконам.

Традиционно 1,4-присоединение тиолов катализируется сильными основаниями, такими как алкоксиды щелочных металлов, гидроксиды, амины [115, 116], хотя известно протекание этой реакции и в отсутствие оснований (таблица 1). Чтобы избежать образования нежелательных побочных продуктов при действии сильной кислоты или основания, разрабатываются новые методики, направленные на активацию либо тиолов основанием, либо олефинов кислотами Льюиса или твердыми кислотами [117, 118]. В общем виде реакция сопряженного присоединения тиолов к халконам приведена на схеме 25; структуры соединений, условия превращений и выходы β -тиа-аддуктов даны в таблице 1.

Схема 25

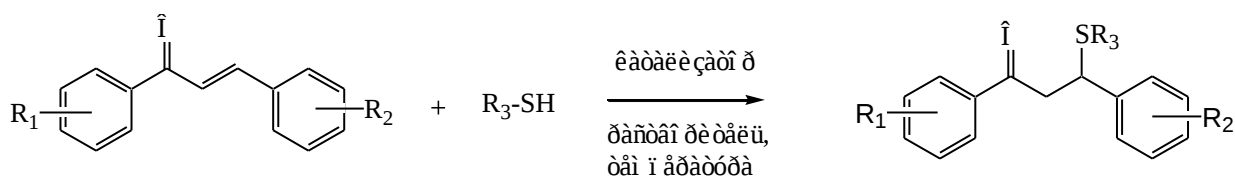


Таблица 1

R ₁	R ₂	R ₃	Катализатор	Растворитель	T °C	Время	Выход %	Лит.
H	H	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃ COOH	CH ₃ COOH	кип.	15 мин	83	[107]
H	H	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	75	[119]
H	2-Cl	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	74	[119]
H	4-Cl	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	90	[119]
H	3,4-Cl ₂	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	76	[119]
H	2,6-Cl ₂	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	80	[119]
Cl	H	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	68	[119]
Br	H	CH ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	79	[119]
H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	77	[119]
H	2-Cl	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	61	[119]
H	4-Cl	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	84	[119]
H	2,4-Cl ₂	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	68	[119]

H	2,6-Cl ₂	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	толуол	кип.	6 ч	58	[119]
4-Cl	4-Cl	CH ₂ CO ₂ H	(NH ₄) ₂ CO ₃	бензол	кип.	2 ч	74	[118]
H	H	n-Bu	InCl ₃	метанол	комн.	1 ч	92	[120]
H	Me	n-Bu	InCl ₃	метанол	комн.	3 ч	61	[120]
4-Cl	H	n-Bu	InCl ₃	метанол	комн.	1.5 ч	86	[120]
4-NO ₂	H	n-Bu	InCl ₃	метанол	комн.	2.5 ч	74	[120]
4-MeO	H	n-Bu	InCl ₃	метанол	комн.	5.5 ч	75	[120]
H	H	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	комн.	0.5 ч	88	[121]
H	4-MeO	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	комн.	0.5 ч	86	[121]
H	4-MeO	Et	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	комн.	0.5 ч	89	[121]
H	4-OH	Et	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	комн.	0.5 ч	89	[121]
4-MeO	4-MeO	Et	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	комн.	0.5 ч	90	[121]
H	H	M	ZrCl ₄	CH ₂ Cl ₂	комн.	0.5 ч	90	[121]
H	H	n-Bu	K ₃ PO ₄	этанол	комн.	15 мин	80	[117]
4-Cl	H	n-Bu	K ₃ PO ₄	этанол	комн.	10 мин	96	[117]
4-Cl	4-Me	n-Bu	K ₃ PO ₄	этанол	комн.	15 мин	82	[117]
4-F	H	n-Bu	K ₃ PO ₄	этанол	комн.	10 мин	92	[117]
H	3-Cl	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	85	[106]
H	4-Cl	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	70	[106]
H	4-MeO	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	82	[106]
4-Br	H	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	70	[106]
4-Cl	4-Cl	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	86	[106]
4-Me	4-Me	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	71	[106]
4-MeO	4-MeO	(CH ₂) ₂ OH	I ₂	CH ₂ Cl ₂	25	3 ч	71	[106]
H	H	(CH ₂) ₂ OH	CH ₃ COOH	CH ₃ COOH	кип.	15 мин	85	[107]
4-Cl	H	(CH ₂) ₂ OH	Yb(OTf) ₃	[bmim][BF ₄]	комн.	45 мин	91	[37]

Из данных таблицы можно видеть, что выходы продуктов практически во всех случаях достаточно высоки, а условия реакций довольно мягкие.

Атом углерода в β-положении тиа-аддукта является оптически активным центром, поэтому часто речь идет об энантиомерных синтезах. Энантио-чистые сульфиды являются ключевыми структурами для некоторых классов лекарственных средств и

природных продуктов. Каталитическое асимметрическое присоединение по Михаэлю тиолов к электронодефицитным олефинам представляет собой удобный и универсальный подход к ценным оптически активным соединениям серы.

Ниже приведены литературные данные об энантиоселективных синтезах на основе реакции халконов с алкилтиолами (таблица 2). В качестве катализаторов используются соединения, имеющие хиральную структуру: это комплексы солей металлов с хиральными лигандами и природные соединения или их модификации – аминокислоты, производные хинина, бычий сывороточный альбумин (БСА). Структуры используемых синтетических катализаторов приведены на рисунке 4 (гетероциклические N,N-диоксиды - лиганды комплексов с трифлатами лантана [122]) и рисунке 5 (катализаторы на основе производных хинина [123, 124]).

Рисунок 4

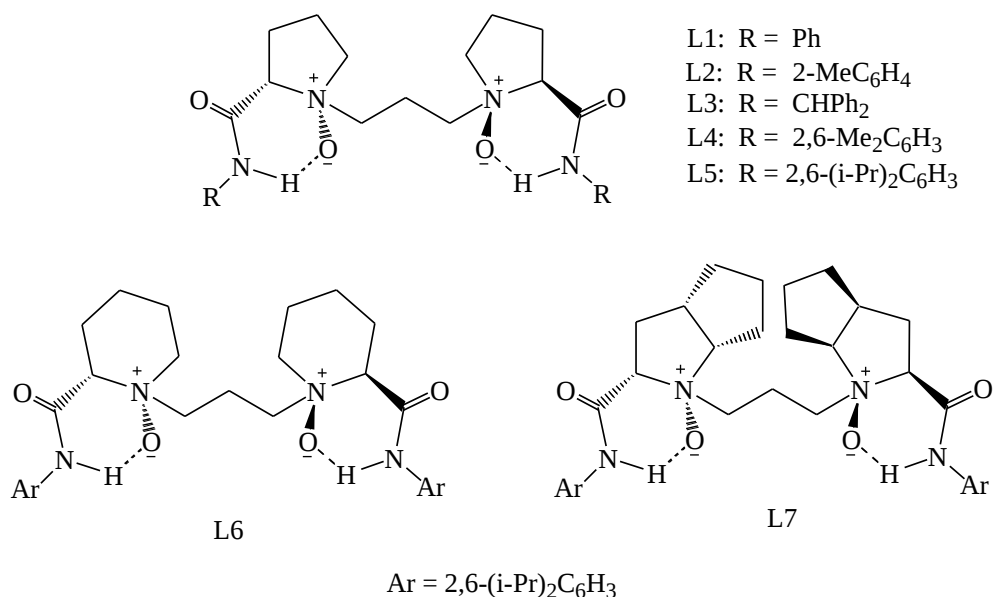


Рисунок 5

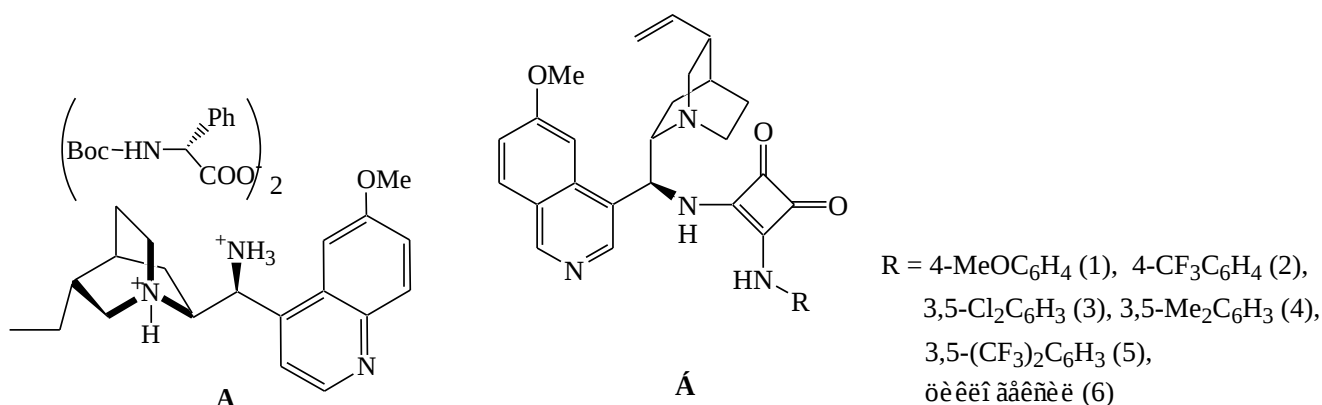


Таблица 2

1. Катализатор L/ Met (OTf)₃, R = CH₂COOR (R = Me, Et)

L	Met	Растворитель	Выход, %	ee [*] , %	Лит.
L1	Yb	CH ₂ Cl ₂ ,	88	4	[122]
L1	In	CH ₂ Cl ₂	58	0	[122]
L1	Sc	CH ₂ Cl ₂	73	12	[122]
L1	Y	CH ₂ Cl ₂	90	10	[122]
L1	La	CH ₂ Cl ₂	96	14	[122]
L2	La	CH ₂ Cl ₂	69	41	[122]
L3	La	CH ₂ Cl ₂	56	13	[122]
L4	La	CH ₂ Cl ₂	94	87	[122]
L5	La	CH ₂ Cl ₂	95	92	[122]
L6	La	CH ₂ Cl ₂	89	91	[122]
L7	La	CH ₂ Cl ₂	95	75	[122]
L5	La	CHCl ₃	90	93	[122]
L5	La	CHCl ₂ CHCl ₂	89	94	[122]
L5	La	CHCl ₂ CHCl ₂	96	95	[122]
L5	La	CHCl ₂ CHCl ₂	8	97	[122]
L5	La	CHCl ₂ CHCl ₂	99	97	[122]
L5	La	CHCl ₂ CHCl ₂	96	94	[122]

2. А	R ₃ = t-Bu	толуол, 116 ч	44	95	[123]
------	-----------------------	---------------	----	----	-------

3. Б	R ₃ = Et	толуол, 24 ч	80	65	[124]
Б	R ₃ = Allyl	толуол, 38 ч	88	74	[124]
Б	R ₃ = i-Pr	толуол, 72 ч	61	80	[124]
Б	R ₃ = t-Bu	толуол, 168 ч	55	85	[124]

4. БСА	R ₃ = n-Bu	водн. буфер	71	19	[125]
БСА	R ₃ = n-Octyl	водн. буфер	75	10	[125]

5. S-Пролин	R ₃ = Et	метанол	90	2	[126]
-------------	---------------------	---------	----	---	-------

* «ee» - энантиомерный избыток, характеристика энантиомерной селективности реакции

Из представленного материала можно видеть, что взаимодействие тиолов алифатического ряда с халконами всегда протекает по пути присоединения тиольной группы к β -атому углерода и приводит к соответствующим тиа-аддуктам с высокими выходами, а при использовании хиральных катализаторов - с хорошей энантиоселективностью. Реакция широко исследуется и представляет интерес как для синтетиков, так и для фармакологов, открывая путь к важному классу производных серы – β -тиакарбонильным соединениям. Дальнейшие исследования в этой области, несомненно, являются актуальными и перспективными.

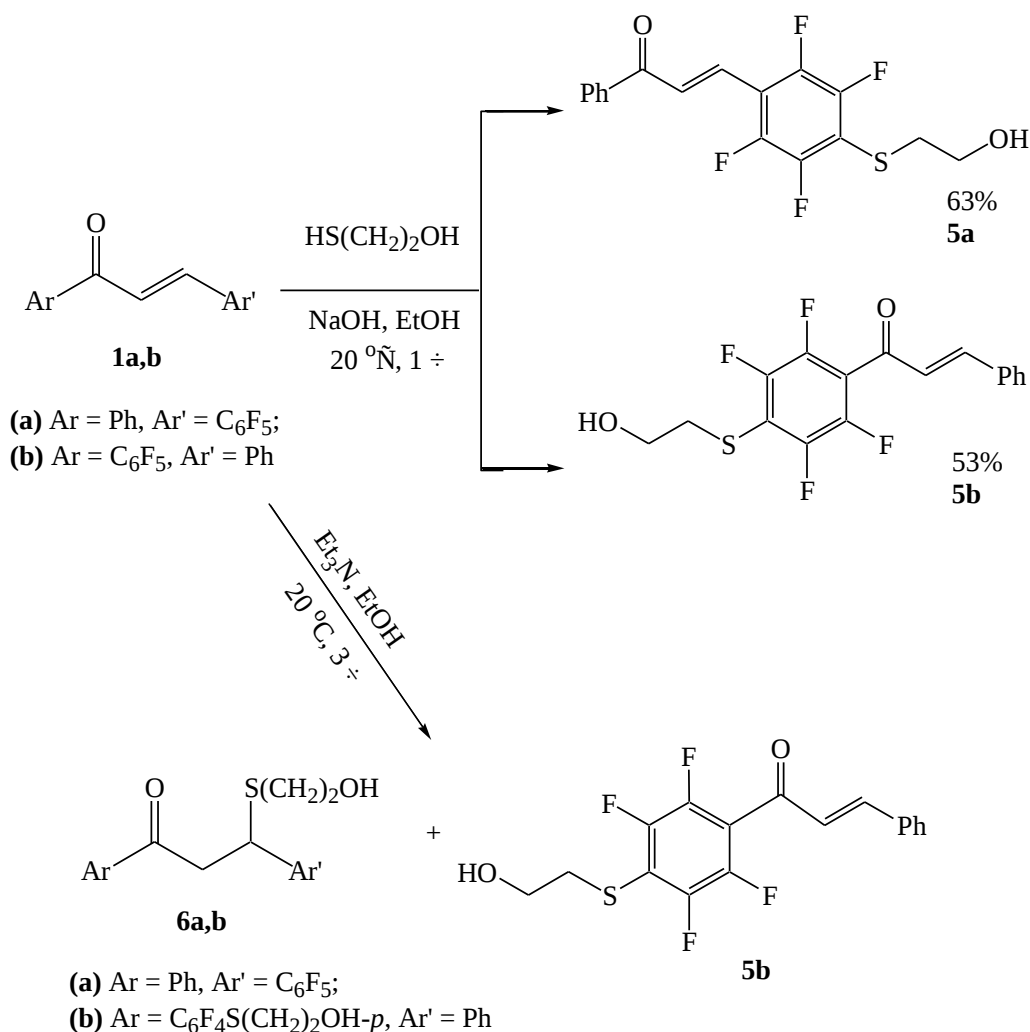
2.2. Реакции полифторхалконов с 2-меркаптоэтанолом

Нами исследовано взаимодействие полифторированных халконов **1a-c** с небольшим избытком 2-меркаптоэтанола в этиловом спирте в присутствии различных оснований. В отсутствие катализатора реакции не идут. Проведение реакций в присутствии гидроксида натрия или триэтиламина показало, что они протекают в мягких условиях (при комнатной температуре), а направление взаимодействия определяется типом используемого основания. Так, в присутствии гидроксида натрия в халконах **1a,b** наблюдалось преимущественное замещение атома фтора в *n*-положении перфторфенильных колец тиольной группой и образование халконов **5a,b**. В случае халкона **1c** образуется сложная неидентифицируемая смесь продуктов. При использовании триэтиламина образуются в основном продукты 1,4-присоединения: халкон **1a** дает 3-(2-гидроксиэтилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-он (**6a**), а халкон **1b** образует смесь 3-(2-гидроксиэтилтио)-3-фенил-1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-гидроксиэтилтио)-фенил)пропан-1-она (**6b**) и *n*-замещенного халкона **5b** (схема 26). Содержание тиа-аддукта **6b** в продукте реакции составляет 64% (по данным спектров ЯМР). Выделить соединение **6b** колоночной хроматографией на SiO_2 не удалось, по-видимому, из-за его нестабильности на сорбенте.

Строение продуктов реакций установлено по спектрам ЯМР ^{19}F и ^1H , для соединений **5a,b** подтверждено данными элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Рассмотрим характерные химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F синтезированных соединений на примере 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-

гидроксиэтилтио)фенил)проп-2-ен-1-она (**5a**) и 3-(2-гидроксиэтилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**6a**).

Схема 26



Спектр ЯМР ^1H халкона **5a**, замещенного остатком 2-меркаптоэтанола, содержит сигнал протона гидроксильной группы при 2.02 м.д. в виде триплета с константой спин-спинового взаимодействия с протонами соседней CH_2 -группы 6 Гц и сигналы четырех протонов двух метиленовых групп в заместителе при 3.16 и 3.74 м.д. - триплет и квартет с константами 6 Гц (приложение, рисунок 1). Кроме того, в спектре имеются сигналы двух протонов двойной связи халкона при 7.78 и 7.88 м.д., образующих АВ систему с константой спин-спинового взаимодействия $J = 16.5$ Гц, а также сигналы фенильного кольца в виде двух триплетов и дублета при 7.51, 7.61 и 8.01 м.д. соответственно. Спектр ЯМР ^{19}F содержит два сигнала при 22.45 и 27.64 м.д., принадлежащие четырем симметрично расположенным атомам фтора *n*-замещенного тетрафторфенильного кольца (приложение, рисунок 2).

В спектре ЯМР ^{19}F тиа-аддукта **6a** имеются три сигнала с соотношением интенсивностей 2:1:2, принадлежащие пентафторфенильной группе. Спектр ЯМР ^1H содержит сигнал протона гидроксигруппы при 2.71 м.д., совпадающий по хим. сдвигу с сигналом протонов метиленовой группы, сложный мультиплет при 3.75 м.д., принадлежащий протонам двух метиленовых групп, и триплет метинового протона с константой 7.5 Гц при 4.90 м.д. В спектре имеются также сигналы пяти протонов фенильной группы при 7.44, 7.57 и 7.91 м.д. с соотношением интенсивностей 2:1:2 (приложение, рисунок 3).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что полифторзамещенные халконы взаимодействуют с 2-меркаптоэтанолом в присутствии триэтиламина преимущественно по пути 1,4-присоединения с образованием соответствующих тиа-аддуктов Михаэля, подобно превращениям в нефторированном ряду. В присутствии щелочи происходит замещение фтора в перфторированных кольцах на 2-гидроксиэтилтиогруппу.

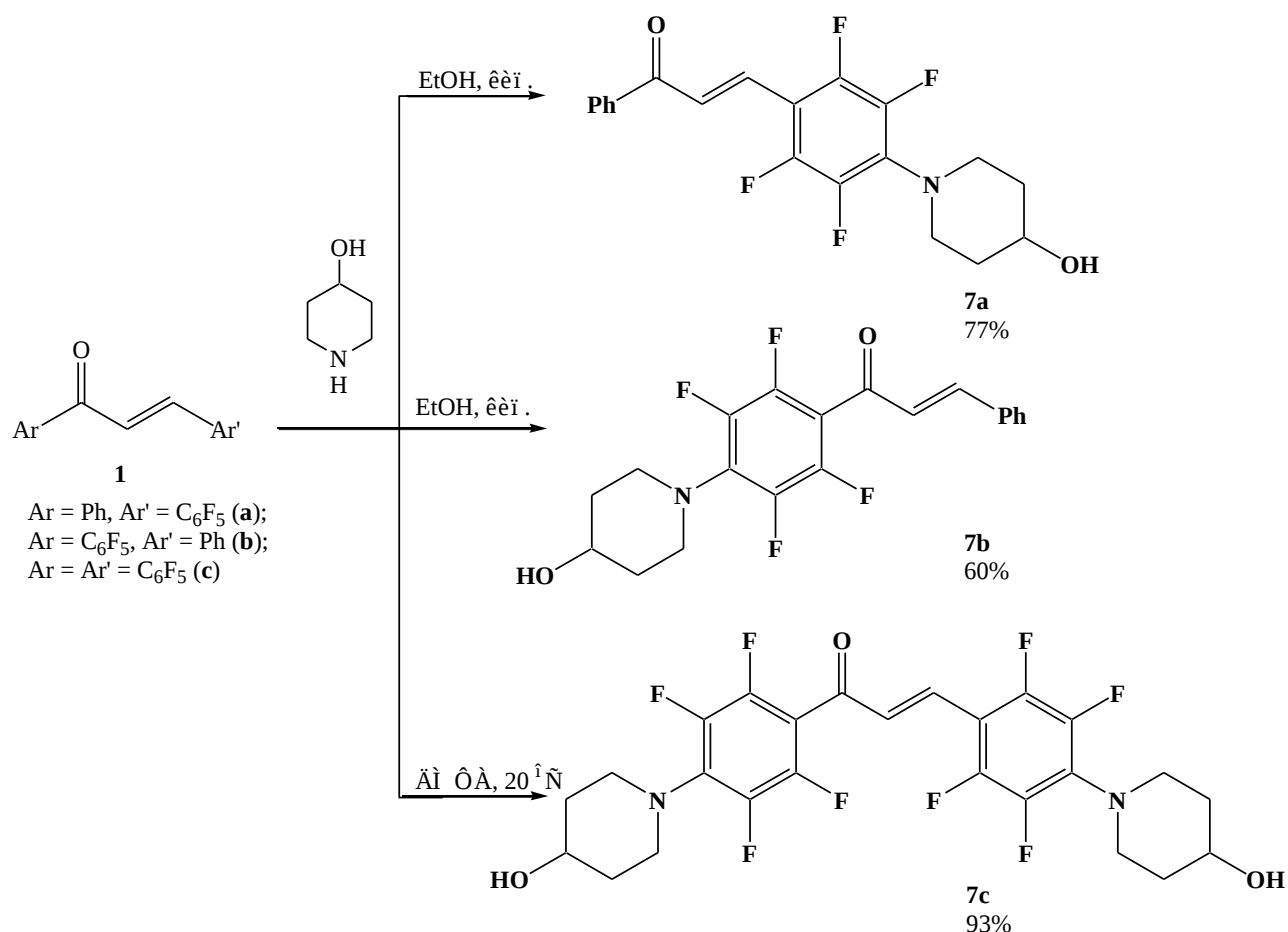
2.3. Взаимодействие полифторированных халконов с 4-гидроксипиперидином

4-Гидроксипиперидин был выбран нами в качестве бинуклеофильного реагента с целью введения в молекулу халкона остатка циклического амина, содержащего легко модифицируемую гидроксильную группу. Предполагалось, что 4-гидроксипиперидин будет замещать атомы фтора в перфторфенильных кольцах аминогруппой подобно тому, как это наблюдалось ранее при взаимодействии полифторхалконов с пиперидином [127]. Алициклический фрагмент может быть использован в качестве спейсера (мостика), разделяющего хромофор и функциональную группу в различных фотоактивных материалах.

Нами исследовано взаимодействие полифторированных халконов **1a-c** с 4-гидроксипиперидином [128]. Реакцию проводили в условиях, аналогичных взаимодействию этих соединений с пиперидином [127]. При кипячении халкона **1a** с 4-гидроксипиперидином в этаноле происходит замещение *n*-атома фтора в перфторфенильном кольце аминогруппой 4-гидроксипиперидина и образуется с высоким выходом халкон **7a**. Изомерный халкон **1b**, содержащий перфторбензоильный фрагмент, в этих условиях также образует преимущественно *n*-изомер с примесью ~20% *o*-изомера; об этом свидетельствует характер спектра ЯМР ^{19}F реакционной смеси, в

котором, кроме двух сигналов *n*-замещенного халкона, имеются четыре сигнала равной интенсивности, принадлежащие *o*-изомеру. Перекристаллизацией продукта реакции был выделен чистый *n*-изомер. Частичная *o*-ориентация 4-гидроксипиперидина в соединении **1b** связана с возможностью координации реагента по карбонильной группе с образованием циклического переходного состояния, что приводит к замещению *o*-атома фтора [129]. То же самое наблюдается в реакции халкона **1c**. Полученные результаты согласуются с данными по ориентации аминов в перфторированных кольцах халконов [127]. Чтобы избежать *o*-замещения, реакцию халкона **1c** с 4-гидроксипиперидином проводили в безводном ДМФА при комнатной температуре. Результаты представлены на схеме 27.

Схема 27



Строение полученных соединений **7a-c** установлено на основании данных спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F и подтверждено результатами элементного анализа. Так, в ИК спектре соединения **7b** имеются полосы валентных колебаний гидроксильной группы (3610 см^{-1})

и карбонильной группы (1639 см^{-1}), а также связей $\text{C-F}_{\text{аром}}$ (1485 см^{-1}), C-H_{Alk} (2927 см^{-1}) и $\text{C-H}_{\text{аром}}$ (3020 см^{-1}). Спектр ЯМР ^1H содержит мультиплеты девяти протонов замещенного пиперидинового кольца при 1.59-1.78, 1.99, 3.20, 3.51 и 3.89 м.д.; сигнал протона, принадлежащего ОН-группе, совпадает с сигналами протонов одной из CH_2 -групп (мультиплет в области 1.59-1.78 м.д.). Кроме того, в спектре имеются сигналы двух протонов двойной связи халкона при 7.06 и 7.57 м.д., образующих АВ систему, а также сигналы протонов фенильного кольца в виде мультиплета в области 7.35-7.60 м.д. Спектр ЯМР ^{19}F содержит два сигнала, принадлежащие атомам фтора *n*-замещенного тетрафторфенильного кольца.

2.3.1. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов

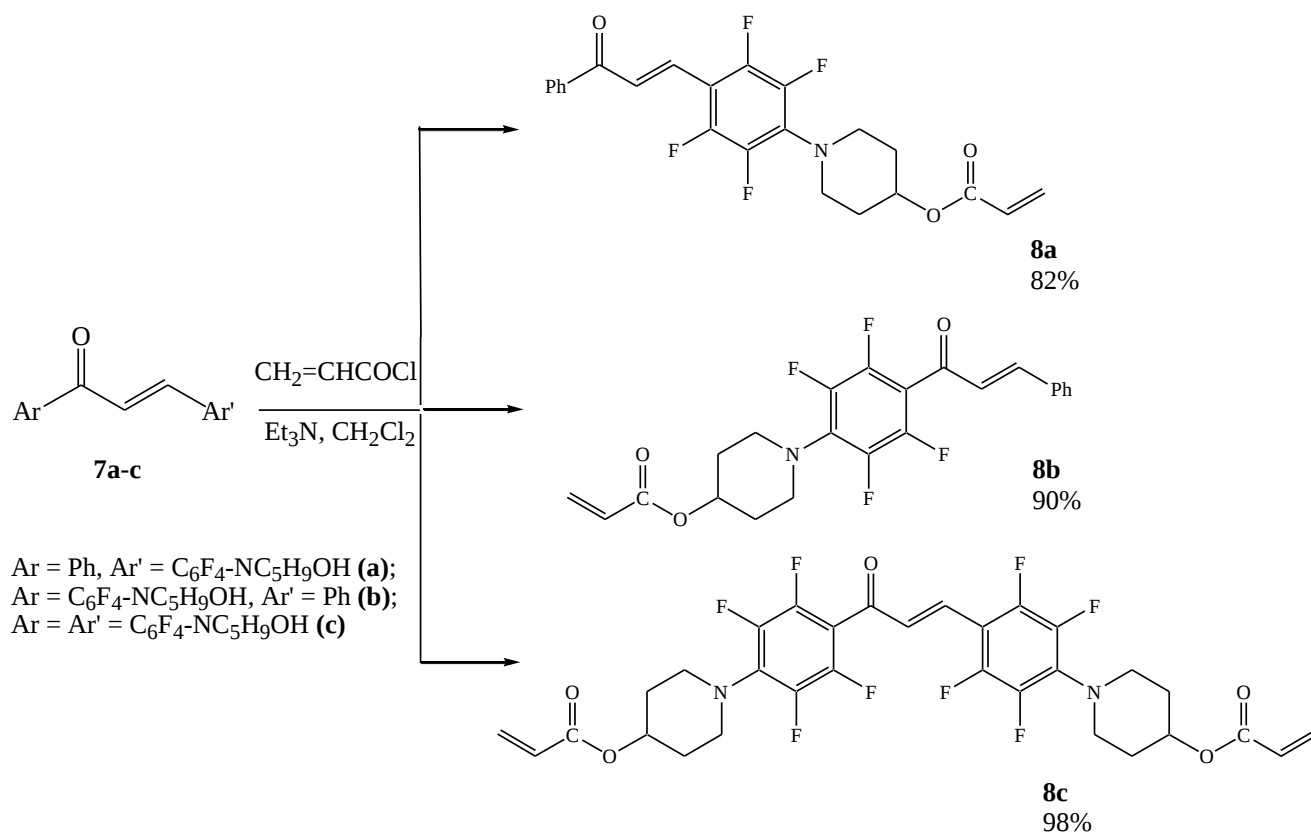
Халконы являются фотохимически активными соединениями, способными к реакции фотоциклизации за счет двойных связей [5]. Введение в молекулу халкона дополнительных ненасыщенных фотоактивных групп, в частности, акрилоильных, позволяет использовать их в качестве мономеров в фотополимерных материалах. С этой целью синтезированные нами 4-гидроксипиперидинозамещенные полифторхалконы **7a-c** были использованы для получения моно- и бисакрилоильных производных [128].

Введение акрилоильных групп осуществляли взаимодействием соединений **7a-c** с хлорангидридом акриловой кислоты; реакцию проводили в присутствии триэтиламина в хлористом метиле при комнатной температуре. Акрилоилсодержащие халконы **8a-c** были получены, по данным спектров ЯМР, с хорошими выходами (схема 28), однако в связи с высокой фоточувствительностью этих соединений, связанной с их способностью к полимеризации, они хранились в виде растворов в хлористом метиле в темноте при пониженной температуре и не могли быть исследованы методом элементного анализа. Строение соединений **8a-c** устанавливалось на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{19}F .

Спектр ЯМР ^1H халкона **8b** (приложение, рисунок 4) содержит мультиплеты протонов пиперидинового кольца при 1.91, 2.07, 3.23 и 3.53 м.д., мультиплет протона в положении 4 пиперидинового цикла при 5.09 м.д., а также три сигнала при 5.89, 6.18 и 6.49 м.д., принадлежащие протонам акрилоильной группы и образующие систему АВС с одной геминальной (1.2 Гц) и двумя вицинальными (17.5 и 10.5 Гц) константами спин-

спинового взаимодействия. Кроме того, спектр содержит сигналы протонов фенильного кольца и двух метиновых протонов двойной связи халкона (мультиплеты в области 7.02-7.61 м.д.)

Схема 28



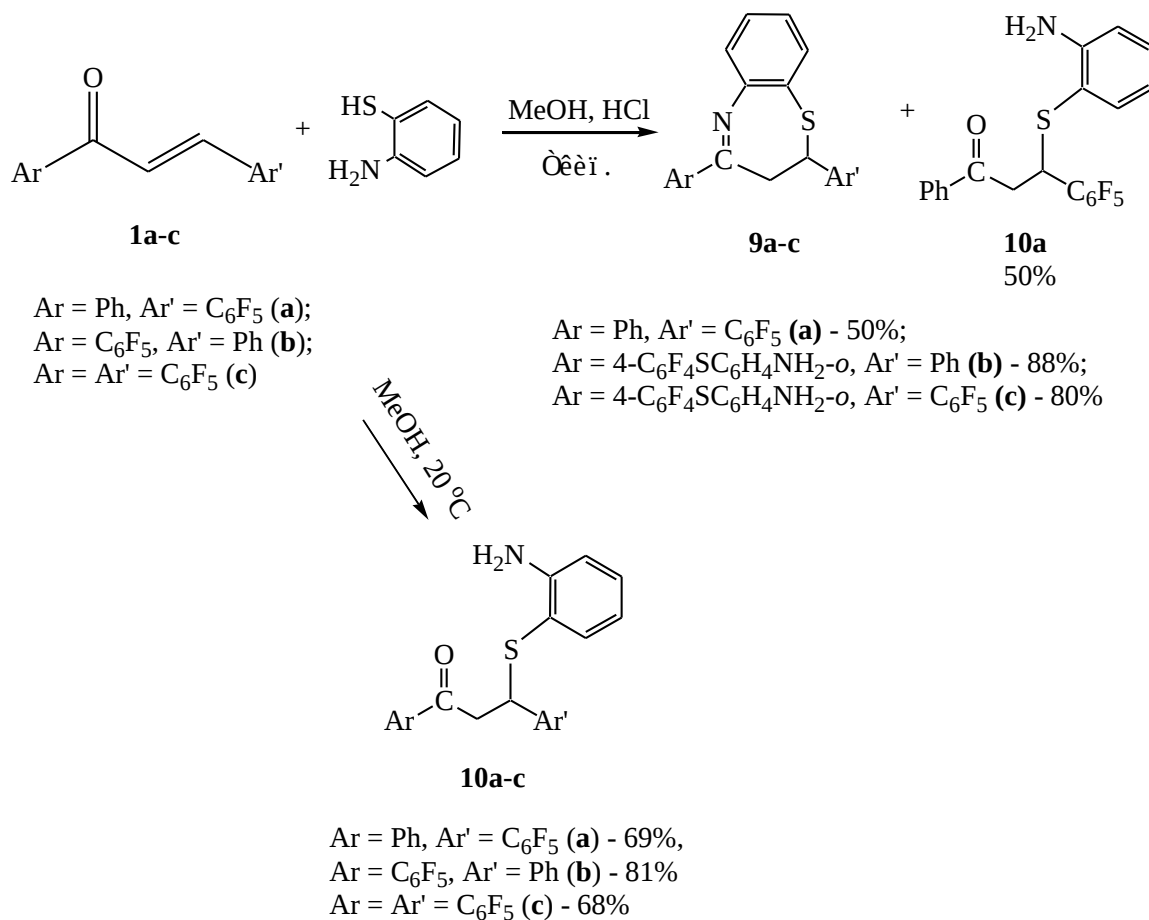
2.4. Взаимодействие полифторхалконов с *o*-аминотиофенолом

Как показано выше (глава 1), реакции халконов с *o*-аминотиофенолом являются одним из наиболее распространенных способов получения важного класса биологически активных семичленных гетероциклов – бензо-1,5-тиазепинов. Полифторзамещенные бензотиазепины до наших работ не были известны; это побудило нас к исследованию взаимодействия полифторхалконов с *o*-аминотиофенолом [130].

Реакцию полифторированных халконов **1a-c** с *o*-аминотиофенолом проводили в типичных условиях взаимодействия нефторированных халконов - в метаноле в присутствии HCl [21]. Показано, что взаимодействие приводит, в основном, к полифторзамещенным бензо-1,5-тиазепинам **9**, подобно тому, как это наблюдалось в углеводородном ряду. Однако реакции протекают с некоторыми отличиями, в

зависимости от структуры исходного халкона. Так, при кипячении пентафторбензальацетофенона **1a** с двукратным избытком *o*-аминотиофенола образуются примерно равные количества 2-(перфторфенил)-4-фенил-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепина (**9a**) и продукта присоединения тиольной группы к β -атому углерода - 3-(2-аминофенилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**10a**) (схема 29).

Схема 29



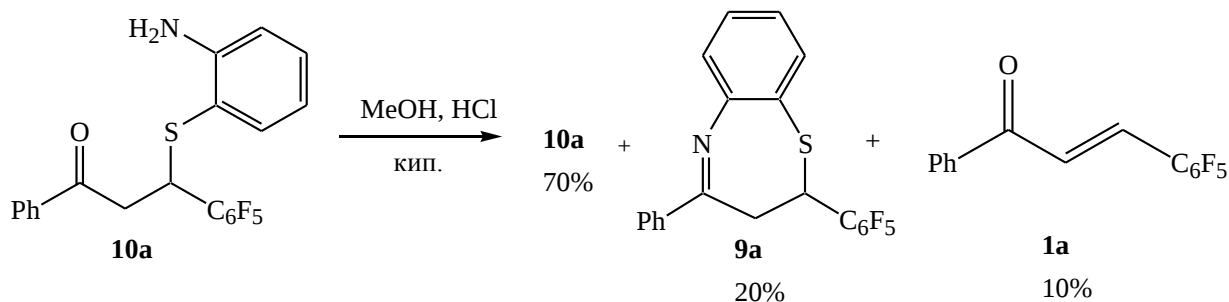
При кипячении изомерного бензальпентафторацетофенона **1b** с двукратным мольным количеством *o*-аминотиофенола наряду с образованием бензотиазепиновой структуры происходит замещение *n*-атома фтора в C₆F₅-группе на остаток *o*-аминотиофенолята, и единственным продуктом реакции является бензотиазепин **9b** (схема 29). Большая подвижность фтора в перфторфенильном кольце, находящемся в положении 4 тиазепинового цикла, связана, очевидно, с акцепторным влиянием соседней азометиновой группы.

Подобным же образом протекает реакция декафторхалкона **1с** с *o*-аминотиофенолом: основным продуктом является тиазепин **9с**, причем замещение фтора наблюдается лишь в одной из C_6F_5 -групп, а именно в положении 4 тиазепинового цикла, что может быть обусловлено вышеуказанной причиной (схема 29). Место вступления заместителя в соединении **9с** устанавливали по исчезновению сигнала *n*-атома фтора в спектре ЯМР ^{19}F в одном из перфторфенильных колец (разница в хим. сдвигах *n*-атомов фтора составляет ~ 4 м.д.). Отнесение сигналов к различным C_6F_5 -группам тиазепина **9с** сделано сравнением спектров ЯМР ^{19}F соединения **9с** со спектрами изомерных бензотиазепинов **9а** и **9b**.

2.4.1. Синтез тиа-аддуктов и исследование их превращений

Представлялось интересным выявить последовательность стадий образования полифторбензотиазепинов, а именно выяснить, является ли аддукт Михаэля интермедиатом в этой реакции. С этой целью нами были синтезированы тиа-аддукты **10а-с** реакцией халконов **1а-с** с *o*-аминотиофенолом в метаноле при комнатной температуре (схема 29) и исследованы их превращения в условиях образования бензотиазепинов. Оказалось, что кипячение соединений **10а-с** в метаноле в присутствии HCl в течение 3 ч дает различные смеси продуктов. Состав реакционных смесей, рассчитанный по данным спектров ЯМР 1H и ^{19}F , представлен на схемах 30-32 в виде соотношения образующихся соединений. Так, соединение **10а** частично претерпевает циклизацию в бензотиазепин **9а**, а частично превращается в исходный халкон **1а**, однако большая часть его в этих условиях не изменяется (схема 30).

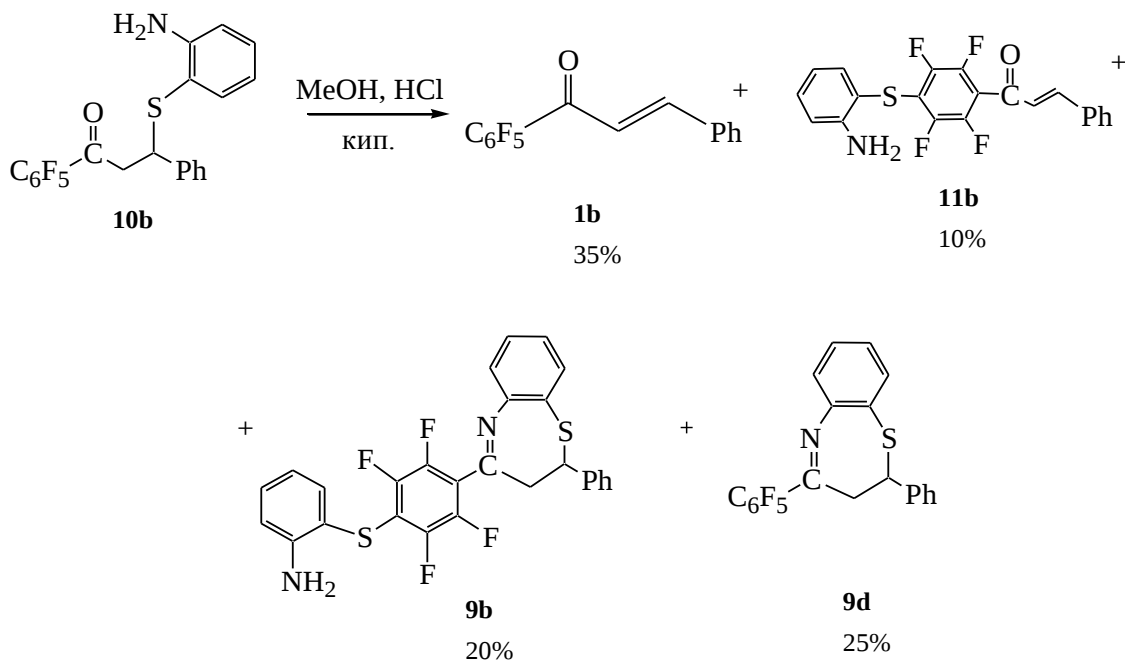
Схема 30



При кипячении тиа-аддукта **10b** в тех же условиях исходное соединение расходуется полностью. Реакционная смесь содержит два халкона - **1b** и замещенный во

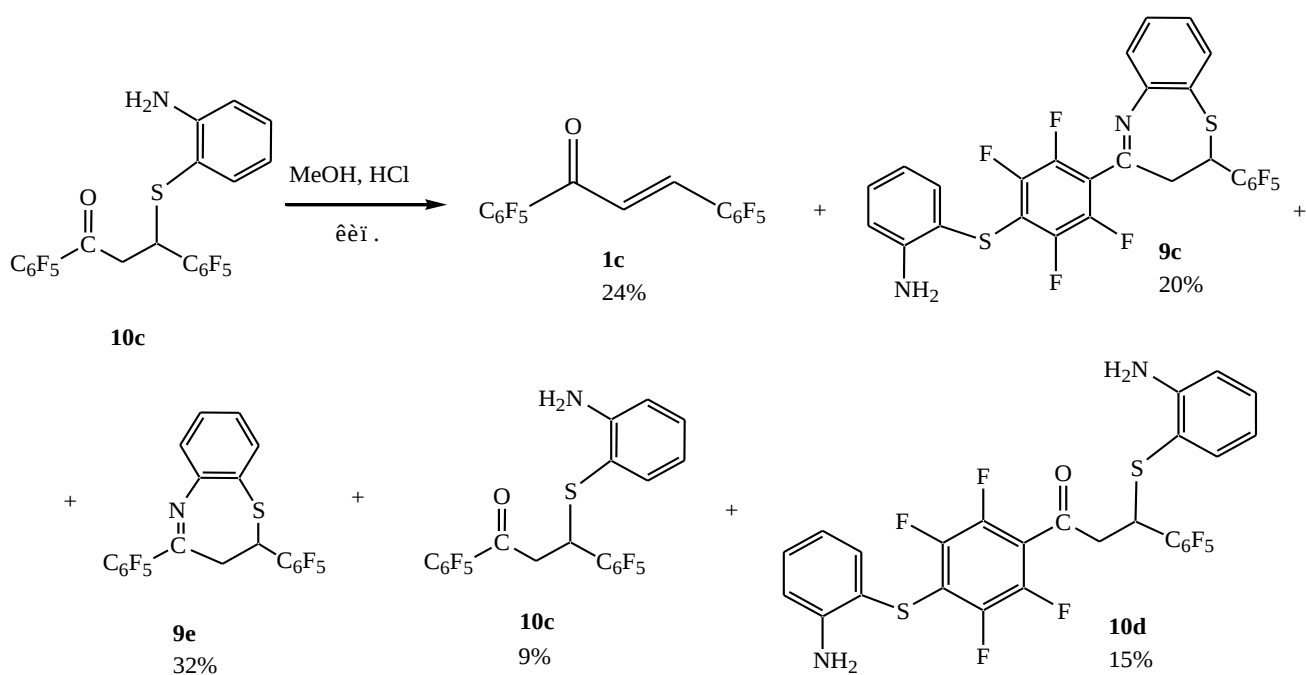
фторированном кольце **11b**, а также два бензотиазепина - **9b** и **9d**, первый из которых также замещен в *n*-положении перфторфенильного кольца на остаток *o*-аминотиофенола (схема 31).

Схема 31



Соединение **10c** образует сложную смесь продуктов, содержащую халкон **1c**, тиааддукты **10c** и **10d**, а также бензотиазепины - замещенный во фторированном кольце **9c** и незамещенный **9e** (схема 32).

Схема 32



Присутствие в продуктах реакций халконов **1a-c** и замещенного халкона **11b** может быть объяснено только обратной реакцией β -тия-аддуктов в этих условиях. Ранее была обнаружена обратимость реакции Михаэля при взаимодействии алкилтиолов с халконами [107], однако для ароматических тиолов такой обратимости не наблюдали. Чтобы объяснить меньшую стабильность полифторзамещенных тиа-аддуктов **10a-c** по сравнению с тиа-аддуктом, полученным из нефторированного халкона **12**, были выполнены PBE/3z расчеты полных энергий соединений **1a-c** и **10a-c**, а также нефторированных соединений **1** и **12** (таблица 3). Относительные разности полных энергий, определенные относительно величины ($E_{12}^{\text{tot}} - E_1^{\text{tot}}$), приведенные в правой колонке, показывают, насколько тепловой эффект реакции (**1**, **1a-c** + H₂NC₆H₄SH $\rightarrow$ **12**, **10a-c**) в случаях **1a-c** $\rightarrow$ **10a-c** меньше такового для случая **1** $\rightarrow$ **12**. Естественно предположить, что снижение теплового эффекта прямой реакции будет способствовать протеканию реакции обратной. Расчетные значения относительных разностей полных энергий коррелируют с содержанием продуктов обратной реакции халконов в реакционных смесях.

Таблица 3. Полные энергии соединений **1a-c**, **1** и **10a-c**, **12** и их относительные разности по данным DFT/PBE/3z расчетов

		E ^{tot} (a. e.)		ΔE (ккал/моль)
		1	10	
a	Ar=Ph, Ar'=C ₆ F ₅	-1149.38284	-1834.79842	3.42
c	Ar=Ar'=C ₆ F ₅	-1645.31596	-2330.72938	4.78
b	Ar=C ₆ F ₅ , Ar'=Ph	-1149.37662	-1834.78911	5.35
	Ar= Ar'=Ph	-653.43613 (1)	-1338.85716 (12)	0

Строение бензотиазепинов **9a-e** и тиа-аддуктов **10a-d** установлено по данным спектров ИК и ЯМР. Так, ИК спектр 2-(перфторфенил)-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил]-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепина (**9c**) содержит полосы колебаний связей C_{Ar}-F при 1468 и 1523 см⁻¹, C=N-связи при 1612 см⁻¹, N-H связей аминогруппы при 3393 и 3490 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H содержит сигналы протонов тиазепинового цикла – систему ABX, которая включает сигналы двух протонов метиленовой группы в положении 3 тиазепинового цикла при 2.82 и 3.41 м.д. с одной геминальной (13 Гц) и двумя вицинальными (13 Гц и 5 Гц) константами и сигнал

протона в положении 2 при 5.45 м.д. в виде дублета дублетов с двумя вицинальными константами 13 Гц и 5 Гц (приложение, рисунок 5). В спектре имеется также сигнал двух протонов аминогруппы при 4.44 м.д. в виде уширенного синглета и мультиплеты ароматических протонов. В спектре ЯМР ^{19}F соединения **9с** имеются пять сигналов с соотношением интенсивностей 2:1:2:2:2, принадлежащих пентафторфенильной группе (0.69, 7.35, 22.54 м.д.) и *n*-замещенному тетрафторфенильному кольцу (21.15 и 29.00 м.д.) (приложение, рисунок 6).

ИК спектр 3-(2-аминофенилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**10а**) содержит полосы колебаний связей $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$ при 1501, 1519 см^{-1} , карбонильной группы при 1687 см^{-1} , NH_2 -группы при 3373 и 3485 см^{-1} . Спектр ЯМР ^{19}F соединения **10а** содержит три сигнала с соотношением интенсивностей 2:1:2 (C_6F_5 -группа). В спектре ЯМР ^1H (приложение, рисунок 7) имеются дублет двух протонов метиленовой группы при 3.78 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия $J = 7$ Гц и триплет протона в положении 3 при 5.10 м.д. с $J_1 = J_2 = 7$ Гц. Кроме того, спектр содержит сигнал двух протонов аминогруппы при 4.53 м.д. в виде уширенного синглета, а также сигналы девяти ароматических протонов, принадлежащих остатку *o*-аминотиофенола и фенильному кольцу.

2.4.2. Реакции полифторхалконов с цинковой солью *o*-аминотиофенола

Для того, чтобы подтвердить встречным синтезом структуру замещенного во фторированном кольце халкона **11с**, а также для сравнения реакционной способности нейтрального *o*-аминотиофенола и заряженного *o*-аминотиофенолят-иона по отношению к полифторхалконам, нами было изучено взаимодействие халконов **1а-с** с цинковой солью *o*-аминотиофенола. Чтобы избежать полизамещения, реакцию проводили в ДМФА при комнатной температуре. Показано, что во всех случаях наблюдается только замещение фтора в *n*-положении перфторфенильного кольца (схема 33). Исключительное протекание реакции в этом направлении с образованием *n*-замещенных халконов **11а-с** может быть обусловлено использованием полярного апротонного растворителя – ДМФА. Чтобы проверить это предположение, была проведена реакция халкона **1а** с *o*-аминотиофенолом в ДМФА при 20 °С и показано, что образуется преимущественно *n*-замещенный халкон **11а** с небольшой примесью β -тиа-аддукта **10а**

(схема 34). Нельзя исключить также объяснение обнаруженного различия в протекании реакций в рамках теории ЖМКО, согласно которой переход к более «жесткому» заряженному тиофенолят-иону приводит к смене реакционного центра с «мягкого» СН на более «жесткий» CF.

Схема 33

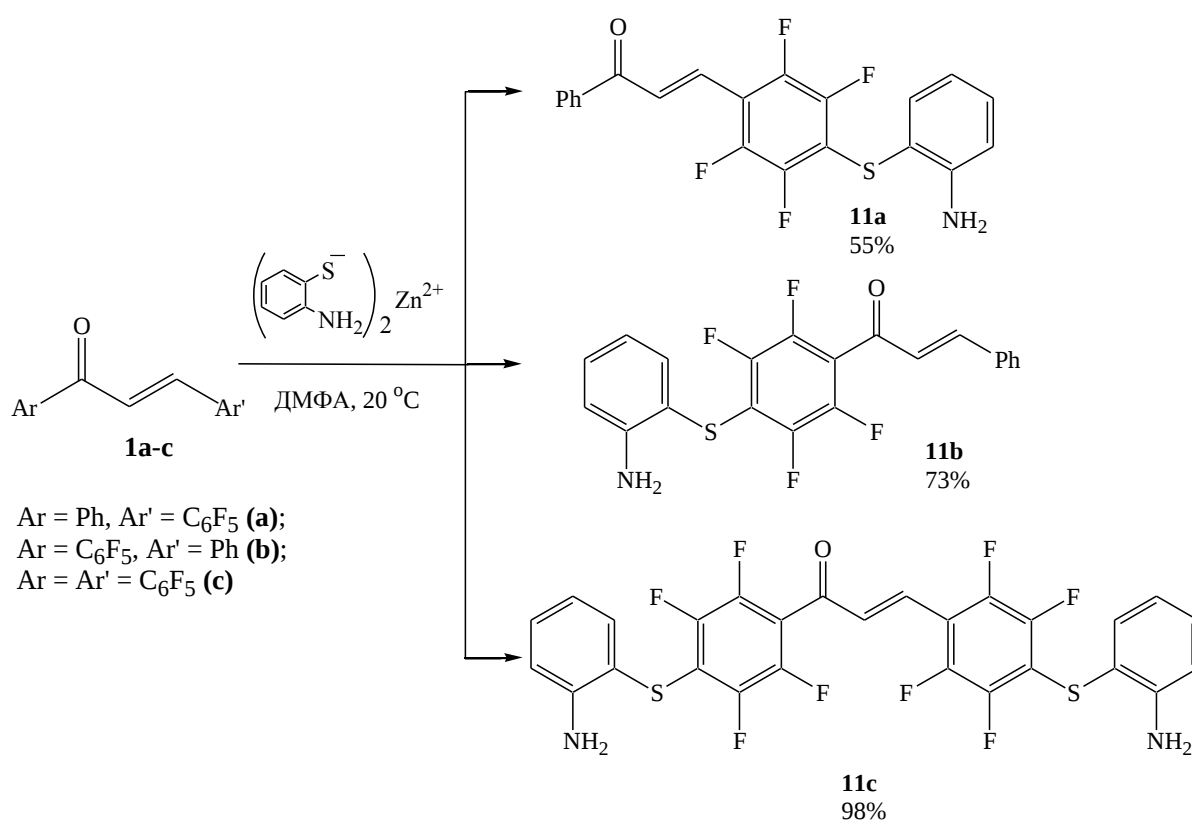
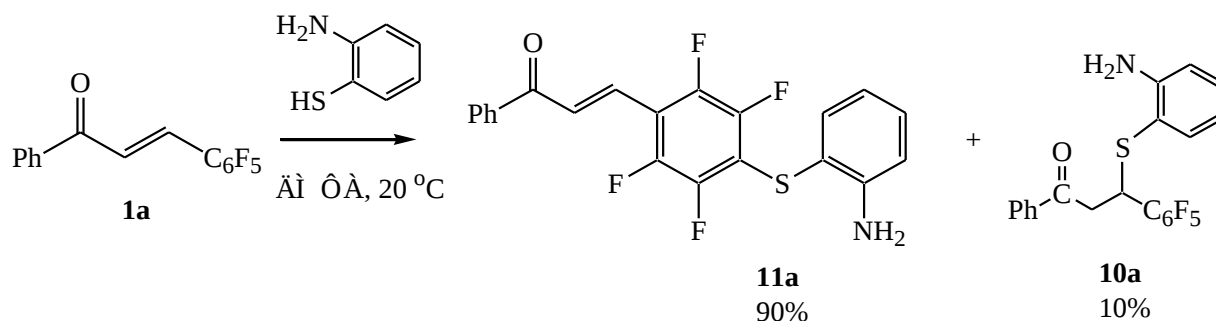


Схема 34



ИК спектр 1-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-она (**11b**) содержит характерные полосы поглощения в области 1469 см⁻¹ (C_{Ar}-F), 1657 см⁻¹ (C=O) и 3393, 3491 см⁻¹ (NH₂). В спектре ЯМР ¹⁹F соединения **11b** имеются два сигнала

равной интенсивности, принадлежащих атомам фтора *n*-замещенного тетрафторфенильного кольца. Спектр ЯМР ^1H содержит синглет протонов аминогруппы при 4.43 м.д., сигналы девяти ароматических протонов, принадлежащих *o*-фениленовому и фенильному кольцу, а также мультиплет в области 6.55-7.65 м.д., принадлежащий двум метиновым протонам при двойной связи халкона.

Таким образом, нами показано, что реакции полифторхалконов с *o*-аминотиофенолом в метаноле в присутствии HCl приводят к получению полифторированных 2,4-диарил-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепинов, подобно процессам в углеводородном ряду. В ряде случаев они сопровождаются замещением фтора в перфтофенильном кольце на остаток *o*-аминотиофенолята. Первой стадией является, очевидно, присоединение тиольной группы к β -атому углерода сопряженной двойной связи с образованием соответствующих тиа-аддуктов, причем реакция является обратимой. Взаимодействие полифторхалконов с цинковой солью *o*-аминофенола в ДМФА протекает только по пути нуклеофильного замещения атома фтора в перфторфенильных кольцах на остаток тиола с преобладанием *n*-замещения.

2.5. Взаимодействие полифторхалконов с гидразинами

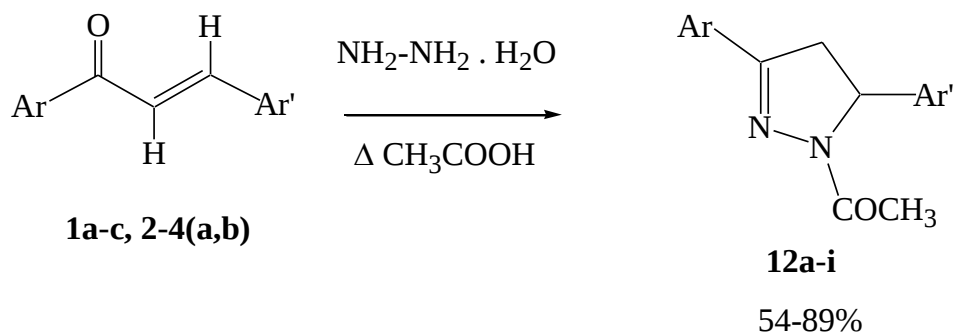
Как следует из литературных данных (глава 1), реакции нефторированных халконов и их моно- и дизамещенных производных с гидразингидратом и арилгидразинами в кислой среде протекают через арилгидразоны и являются основным способом получения ди- и триарил-2-пиразолинов (см. схему 13, стр. 25). Предполагалось, что наличие атомов фтора в молекулах пиразолина может усилить их как биологическую активность, так и флуоресцентные свойства, а также увеличить фотохимическую стабильность люминофоров. Кроме того, было важно получить более широкий ряд триарилпиразолинов с различными заместителями в арильных остатках и исследовать влияние характера и положения заместителей на флуоресценцию.

2.5.1. Реакции с гидразингидратом

Взаимодействие халконов с гидразингидратом обычно проводят в растворах уксусной или муравьиной кислоты, получая 3,5-диарилпиразолины с ацильной группой

в положении 1; такие соединения обладают разнообразным биоактивным действием (глава 1). Нами изучены реакции полифторзамещенных халконов, как пентафторфенилсодержащих **1a-c**, так и с заместителями во фторированных кольцах - **2a,b-4a,b**, с гидразингидратом в уксусной кислоте [131]. Показано, что они протекают с образованием 1-ацетил-3,5-диарилпиразолинов **12a-i** (схема 35), подобно тому, как это наблюдается для нефторированных халконов [62].

Схема 35



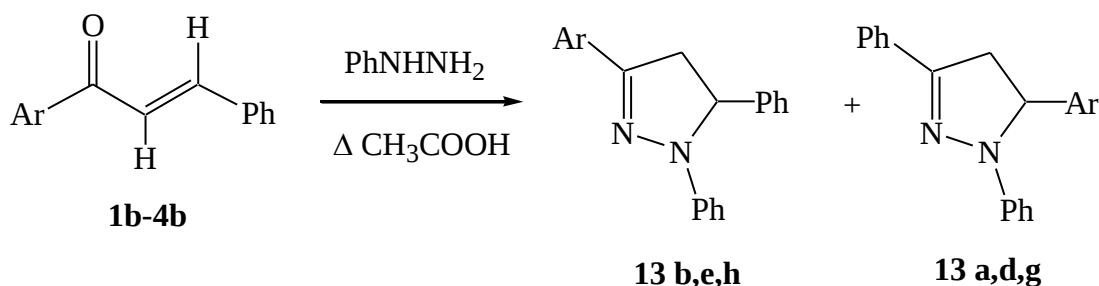
Ar = Ph, Ar' = C₆F₅ (**a, b**); Ar = Ar' = C₆F₅ (**c**);
 Ar = Ph, Ar' = C₆F₄-OPh-*p* (**d, e**); Ar = Ar' = C₆F₄-OPh-*p* (**f**);
 Ar = Ph, Ar' = C₆F₄-NC₅H₁₀-*p* (**g, h**);
 Ar = C₆F₄-NC₅H₁₀-*p*; Ar' = C₆F₄-NC₅H₁₀-*p* (**i**)

Данные спектров ЯМР ¹⁹F и ¹H соответствуют структурам образующихся пиразолинов. Спектр ЯМР ¹⁹F соединения **12g** содержит два сигнала *n*-замещенного тетрафторфенильного кольца при 10.18 и 15.41 м.д. В спектре ЯМР ¹H имеются два мультиплета протонов пиперидиногруппы при 1.16 и 2.71 м.д., синглет трех протонов ацетильной группы при 1.89 м.д., сигналы протонов пиразолинового цикла при 2.78, 3.27 и 5.34 м.д., образующие систему ABX с одной геминальной (18 Гц) и двумя вицинальными (6 и 12 Гц) константами, а также мультиплет протонов фенильного кольца в области 6.81-7.28 м.д. Присутствие ацетильной группы подтверждают данные ИК спектра, который содержит интенсивную полосу поглощения в области валентных колебаний карбонильной группы (1651 см⁻¹).

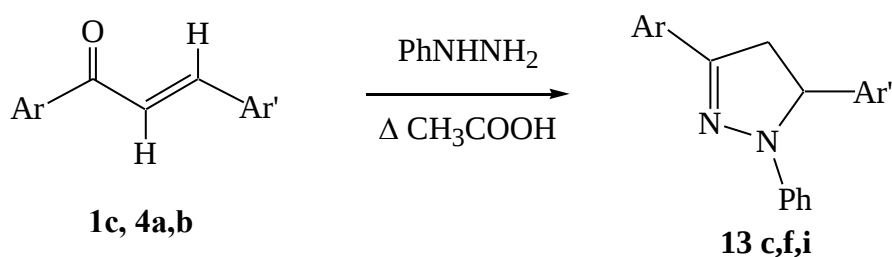
2.5.2. Реакции с фенилгидразином

Известно, что реакции халконов с фенилгидразином приводят к практически важным люминофорам – 1,3,5-триарилпиразолинам; кроме того, пиразолиновый цикл входит в структуру многочисленных биоактивных соединений (см. главу 1). Ранее были получены фторсодержащие триарилпиразолины, в том числе полифторированные [92-94], и исследованы их флуоресцентные и биоактивные характеристики. Представлялось интересным расширить ряд полифторпиразолинов за счет введения заместителей в перфторфенильные группы. Чтобы выявить влияние фтора на реакционную способность халконов при взаимодействии с фенилгидразином и на флуоресцентные свойства образующихся полифтор-1,3,5-триарилпиразолинов, было исследовано взаимодействие халконов **1a-c** и **2a,б-4a,б** с фенилгидразином [131]. Реакции проводили в наиболее распространенных условиях для этой реакции, как и с гидразингидратом – при кипячении в уксусной кислоте. Обнаружено, что реакции протекают с некоторыми отличиями от превращений в нефторированном ряду, а состав реакционной смеси зависит от строения исходного халкона. (схема 36).

Схема 36



$\text{Ar} = \text{C}_6\text{F}_5$ (**a, b**); $\text{C}_6\text{F}_4\text{-OPh-}i$ (**d, e**); $\text{C}_6\text{F}_4\text{-NC}_5\text{H}_{10-}i$ (**g, h**)

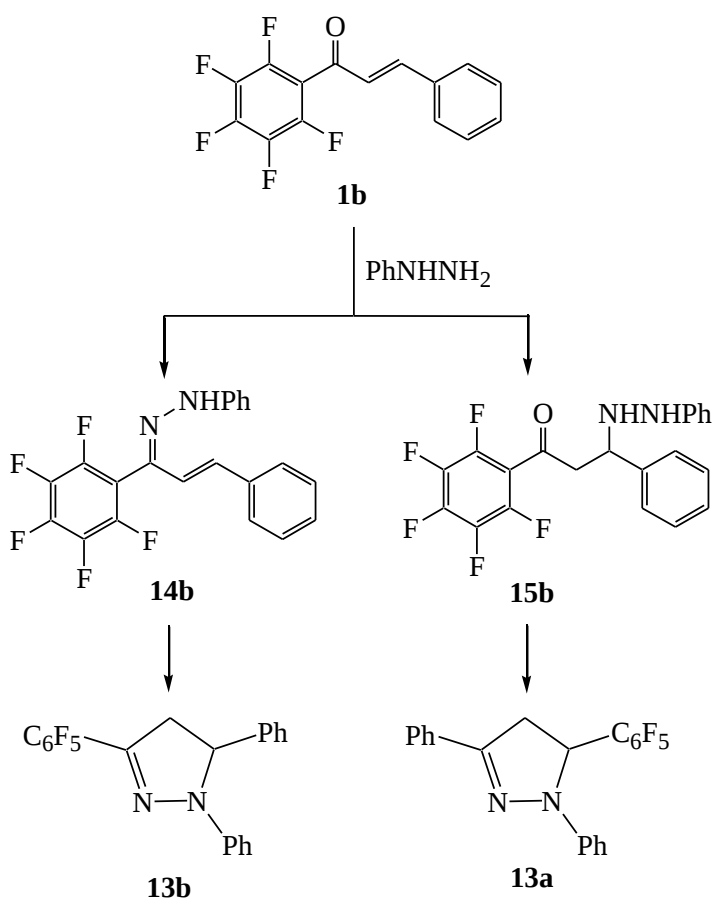


$\text{Ar} = \text{Ar}' = \text{C}_6\text{F}_5$ (**c**), $\text{C}_6\text{F}_4\text{-OPh-}i$ (**f**), $\text{C}_6\text{F}_4\text{-NC}_5\text{H}_{10-}i$ (**i**)

Так, в тех случаях, когда исходные соединения имеют структуры **1b-4b**, то есть содержат полифторированные фенильные группы только в ацетофеноновой части молекулы халкона, продуктом реакции является смесь региоизомерных пиразолинов, содержащих полифторарильные остатки в положениях 3 или 5; соотношение изомеров составляет $\sim 1:1$. Для остальных полифторхалконов наблюдается образование только одного изомера полифтортриарилпиразолина, строение которого соответствует структуре исходного халкона.

Мы предположили, что присутствие изомерных пиразолинов **13a,d,g** наряду с соединениями ожидаемой структуры **13b,e,h** может быть результатом образования на первой стадии как соответствующих фенилгидразонов **14**, так и продуктов присоединения фенилгидразина к β -атому углерода **15** (схема 37). В литературе известен факт образования пиразолина в результате первоначального 1,4-присоединения вместо ожидаемого 1,2-присоединения на примере взаимодействия *m*-нитробензальацетофенона с фенилгидразином [132], однако одновременного образования двух изомеров не наблюдалось.

Схема 37



Появление в халконах **1b-4b** конкурентоспособного по отношению к карбонильной группе электрофильного реакционного центра у β -атома углерода можно объяснить значительной разницей индуктивных σ^* -констант заместителей при виниленовом фрагменте, влияющих на его поляризацию ($\sigma^* = 2.58$ для C_6F_5CO и $\sigma^* = 0.6$ для Ph). Это приводит к конкурентной атаке фенилгидразином обоих электрофильных центров и, как результат, к образованию на следующей стадии двух региоизомерных пиразолинов (схема 37).

Полученные соединения выделены с выходами 54-89%. Смеси изомеров триарилпиразолинов были разделены методом препаративной тонкослойной хроматографии на оксиде алюминия. Исключение составила смесь пиперидинозамещенных пиразолинов **13g** и **13h**, которую не удалось разделить. Строение пиразолинов **13a** и **13b** установлено по данным спектров ЯМР и подтверждено результатами элементного анализа.

Рассмотрим характерные сигналы триарилпиразолинов в спектрах ЯМР ^{19}F и 1H на примере 5-перфторфенил-1,3-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (**13a**). Спектр ЯМР ^{19}F содержит три сигнала при 0.87, 7.96 и 19.58 м.д., соответствующие пентафторфенильной группе. Сигналы, принадлежащие *o*- и *m*-атомам фтора, сильно уширены, очевидно, вследствие стерического влияния фенильного кольца в положении 1, затрудняющего свободное вращение C_6F_5 -группы. В спектре ЯМР 1H сигналы протонов пиразолинового цикла при атомах C(4) и C(5) образуют систему ABX, которая включает дублеты дублетов при 3.33 и 3.89 м.д., принадлежащие двум протонам при атоме C(4) с геминальной константой спин-спинового взаимодействия $J=18.0$ Гц и вицинальными константами 13.5 и 6.5 Гц, а также дублет дублетов при 5.76 м.д. - сигнал протона при атоме C(5) с константами 13.5 и 6.5 Гц. Кроме того, спектр содержит мультиплеты протонов двух фенильных колец в области 6.82-7.76 м.д. Спектры ЯМР изомерного 3-перфторфенил-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (**13b**) подобны приведенным выше, однако в спектре ЯМР F^{19} не наблюдается уширения сигналов, а в спектре ЯМР 1H химические сдвиги сигналов, принадлежащих ABX-протонам, несколько отличаются от хим. сдвигов соответствующих сигналов пиразолина **13a** (3.21, 3.90 и 5.29 м.д.). Выбор между структурами **13a** и **13b** сделан на основании следующих данных для изомера **13a**: уширение сигналов в спектре ЯМР ^{19}F ; слабopольный сдвиг сигнала протона при атоме C(5) в спектре ЯМР 1H на 0.45 м.д. по сравнению с хим. сдвигом

соответствующего протона в изомере **13b**, что обусловлено электроноакцепторным влиянием C_6F_5 -группы, и сдвиг сигнала C(5) в спектре ЯМР ^{13}C в сильное поле (53.16 м.д. по сравнению с 63.93 м.д. в спектре изомера **13b**).

Для триарилпиразолинов **13a-i** (за исключением соединения **13h**) записаны спектры поглощения и флуоресценции, данные приведены в таблице 4.

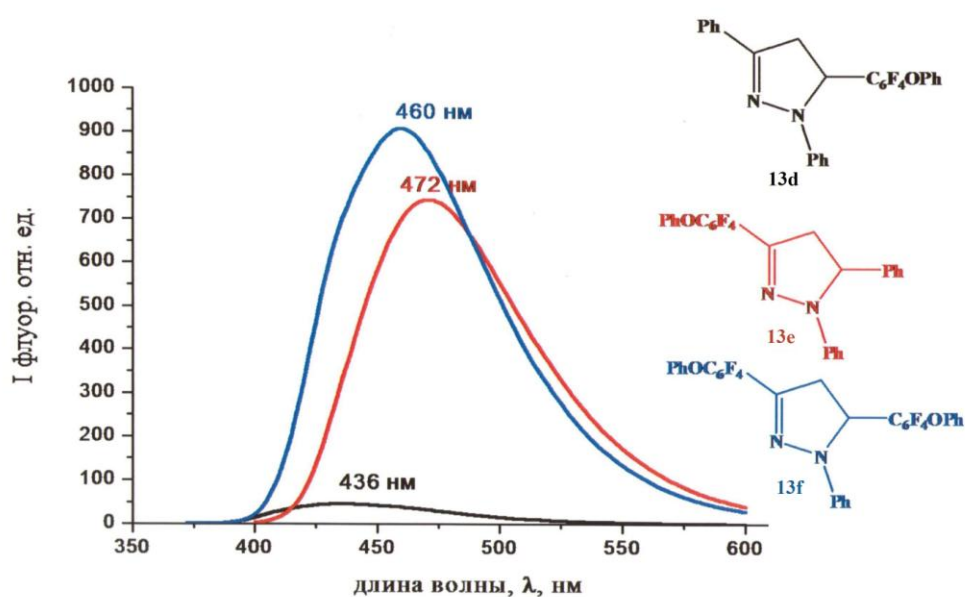
Таблица 4. Спектры поглощения и флуоресценции соединений **13a-g**, **13i**

Соединение	$\lambda_{\max}$ погл., нм/lg ϵ	$\lambda_{\max}$ фл., нм/I фл.
13a	354 (4.28)	433 (36)
13b	356 (4.07)	471 (666)
13c	357 (4.46)	458 (724)
13d	355 (4,25)	436 (46)
13e	362 (4.22)	472 (744)
13f	363 (4.19)	460 (908)
13g	357 (4.59)	436 (423)
13i	367 (4.37)	452 (107)
1,3,5-трифенил- 4,5-дигидро-1 <i>H</i> - пиразолин		439

Спектры флуоресценции записаны при длине волны возбуждения $\lambda=362$ нм в хлороформе и имеют типичные полосы с максимумом в области 434-472 нм, симметричные спектру возбуждения. Хромофорная система триарилпиразолина включает атом азота с неподеленной электронной парой, взаимодействующей с арильным кольцом в положении 1, а также с азометиновой связью и сопряженным с ней арильным остатком в положении 3 гетероцикла. В связи с этим строение 1- и 3-арильных групп и характер заместителей в них оказывает наибольшее влияние на спектрально-флуоресцентные характеристики триарилпиразолинов [5]. Так, электронодонорные группы в 1-арильном фрагменте вызывают батохромные и батофлорные сдвиги, а в 3-арильном – оказывают противоположное действие. Замена фенильного кольца в положении 3 сильным акцептором - C_6F_5 -группой - приводит к длинноволновому сдвигу максимума флуоресценции в хлороформе на 31 нм. Это согласуется в целом с данными, полученными в работе [92], где было показано, что в толуоле этот сдвиг составляет 17 нм. Обнаружено, что в хлороформе нефторированный

аналог соединений **13a,b** - 1,3,5-трифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолин - фотохимически нестабилен, в отличие от полифторзамещенных производных, что согласуется с данными о повышении фотоустойчивости красителей при введении атомов фтора [5]. Замещение *n*-атома фтора в пентафторфенильном кольце в положении 3 феноксигруппой практически не влияет на оптические характеристики пиразолина **13d** (рисунок 6). Полифторированное кольцо в положении 5 не включено в цепь сопряжения и не оказывает заметного влияния на положение максимумов поглощения и флуоресценции; кроме того, интенсивность флуоресценции триарилпиразолинов с полифторированной группой в положении 5 на порядок ниже, чем 3-замещенных. Триарилпиразолин с двумя перфторфенильными группами **13c**, а также его замещенные в обоих кольцах производные **13f** и **13i** имеют практически одинаковые положения максимумов флуоресценции, смещенные в длинноволновую область на небольшую величину (~15-20 нм) относительно максимума флуоресценции нефторированного трифенилпиразолина.

Рисунок 6

Спектры флуоресценции соединений **13d-f**

Таким образом, в работе показано, что взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином в уксусной кислоте приводит к полифторированным ди- и триарилпиразолинам. Реакция с гидразингидратом сопровождается ацетилированием атома азота в положении 1 пиразолинового цикла.

Бензальпентафторацетофенон и его замещенные во фторированном кольце производные образуют смеси двух региоизомерных пиразолинов, вероятно, вследствие того, что реакция с фенилгидразином на первой стадии протекает конкурентно по двум реакционным центрам – по карбонильной группе и сопряженному β -атому углерода, что приводит в дальнейшем к различным изомерам триарилпиразолинов. Синтезированные триарилпиразолины обладают повышенной устойчивостью и интенсивной флуоресценцией.

2.6. Получение сенсорного материала на основе химически модифицированных пленок кремнезема

Способность халконов, в том числе полифторзамещенных, к образованию флуоресцентных триарилпиразолинов при взаимодействии с фенилгидразином предполагала возможность использования этой реакции в качестве сенсорной на фенилгидразин. Использование халконов с заместителями, способными к сополимеризации, делает возможной химическую модификацию кремнеземных наночастиц молекулами люминофора.

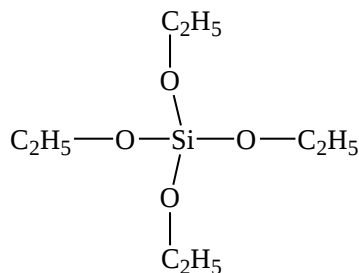
Исследования проводились в рамках Госконтракта №02.513.11.3167 «Модификация поверхности наноразмерных кремнеземных частиц и наноструктурированных пленок функциональными органическими молекулами». Предметом исследования являлась разработка методов химической модификации кремнеземных наночастиц полифторхалконами, изучение взаимодействия модифицированных частиц с реагентами аминного типа, в частности, фенилгидразином, и получение наноструктурированных плёнок, модифицированных полифторхалконами.

Модификация кремнеземной наночастицы происходит за счет химического связывания органической молекулы с поверхностью кремнезема. В этом случае необходим синтез функционализированных хромофоров, содержащих спейсер и группу, способную к связыванию с гидроксисилильными группами кремнезема. В качестве такой группы нами была выбрана эпоксидная группа.

Образование кремнеземных частиц протекает по механизму золь-гель синтеза, включающего чередование стадий гидролиза и конденсации алкоксисиланов различного

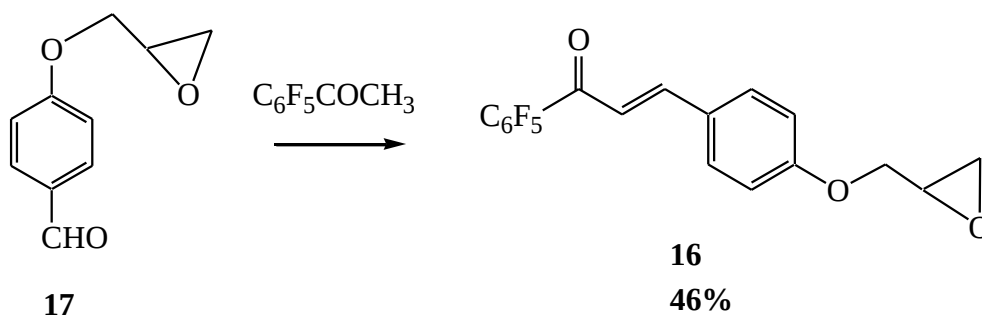
типа. Наиболее часто для образования кремнеземной матрицы используется тетраэтоксисилан (рисунок 7):

Рисунок 7



Для реализации поставленной задачи был синтезирован эпоксизамещенный халкон - 3-(4-(оксиран-2-илметокси)фенил)-1-(перфторфенил)проп-2-ен-1-он (**16**) реакцией Кляйзена-Шмидта из 4-(оксиран-2-илметокси)бензальдегида (**17**) [133] и пентафторацетофенона (схема 38).

Схема 38

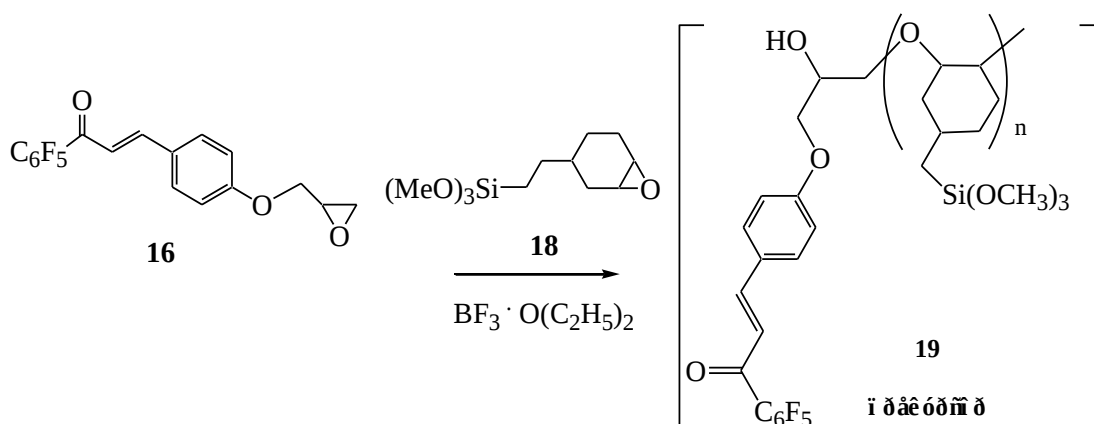


Структура полученного халкона **16** установлена спектральными и аналитическими методами (см. экспериментальную часть).

Присутствие эпоксидной группы в молекуле эпоксизамещенного халкона **16** дает возможность введения этого соединения в реакцию сополимеризации с триалкоксисилилсодержащими реагентами для последующей модификации кремнеземных наночастиц полученными полимерными образованиями. В данном случае использовалась кислотнокатализируемая реакция раскрытия эпоксидного цикла в халконе **16** в присутствии другого эпоксизамещенного реагента – триметокси-[2-(7-оксабицикло[4.1.0]гепт-3-ил)-этил]-силана (**18**), содержащего триэтоксисилильные группы. В качестве катализатора использовали эфират трехфтористого бора $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

(схема 39). В результате этой реакции молекула халкона **16** встраивается в образующуюся олигомерную структуру, сохраняя при этом свою реакционную способность по отношению к производным гидразина. Предположительное строение олигомера, который выполняет роль прекурсора, может быть представлено структурой **19**:

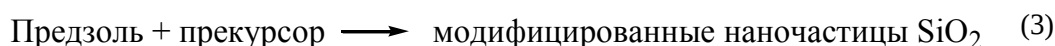
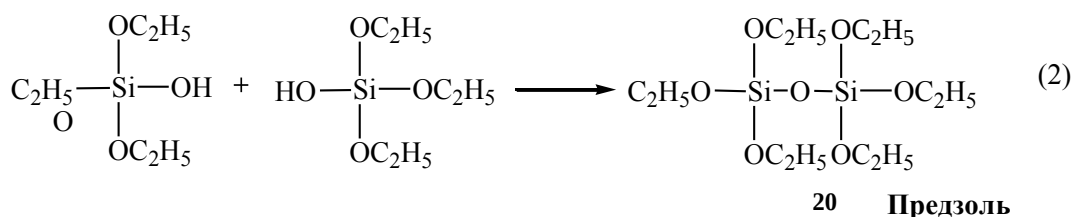
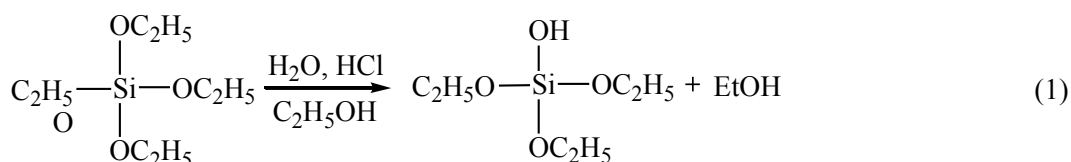
Схема 39



Для получения кремнеземных наночастиц, модифицированных халконом **16**, была использована химическая модификация методом золь-гель синтеза на основе тетраэтоксисилана. Полученный выше прекурсор **19**, содержащий хромофор (халконовый фрагмент) и триэтоксисилильные группы, был далее вовлечен в реакцию золь-гель синтеза 3 с предзольем **20**, полученным по реакциям 1, 2 на основе гидролизованного тетраэтоксисилана; при этом происходит образование модифицированных хромофором коллоидных частиц оксида кремния (схема 40).

Схема 40

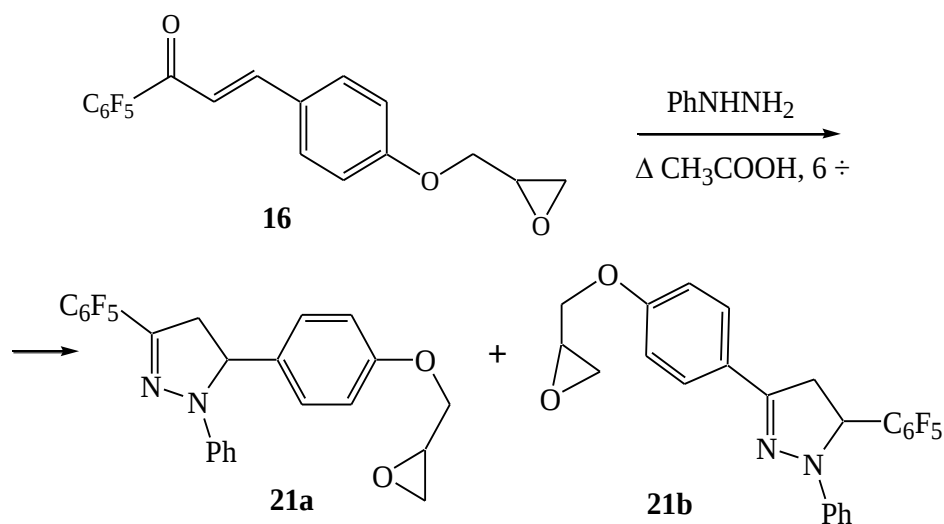
Реакция золь-гель синтеза:



Взаимодействие модифицированных халконом **16** кремнеземных наночастиц с фенилгидразином основано на реакции фенилгидразина с халконами, протекающей с образованием сильных флуорофоров – 1,3,5-триарилпиразолинов [3, 92]. Эти соединения обладают интенсивной флуоресценцией в области ~450 нм.

Выше нами было показано, что из халконов, содержащих полифторбензоильный фрагмент, образуется смесь двух изомеров триарилпиразолина, отличающихся заместителями в положениях 3 и 5 пиразолинового цикла (см. 2.5.2). Исследование реакции халкона **16** с фенилгидразином показало, что она протекает аналогично реакции бензальпентафторацетофенона **1b** (схема 41):

Схема 41

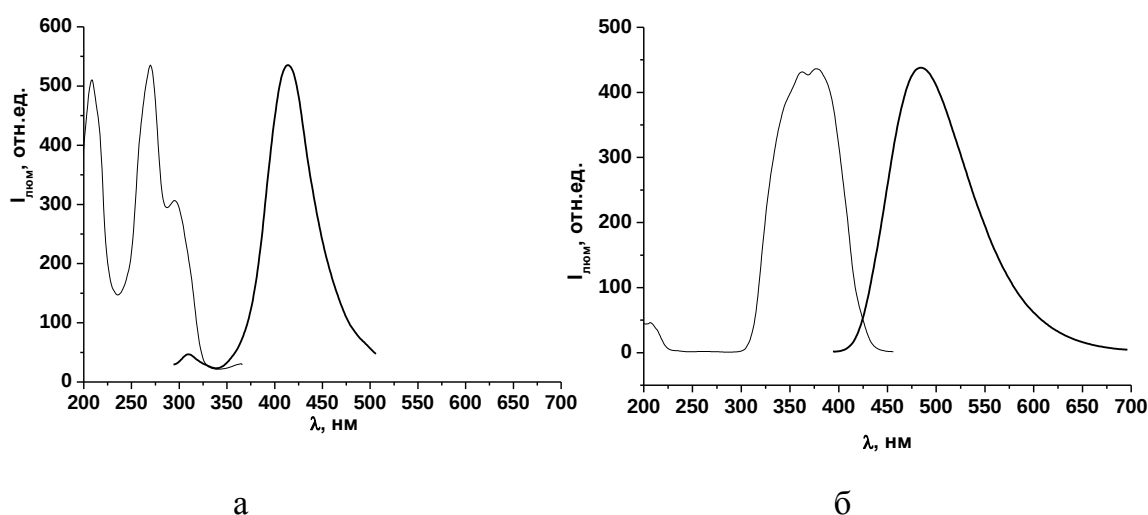


Выделить образующиеся в реакции соединения индивидуально и достоверно установить структуру изомеров не удалось. По данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F, реакционный продукт предположительно содержит смесь примерно равных количеств двух соединений, имеющих структуру пиразолина – 5-(4-(оксиран-2-илметокси)фенил)-3-перфторфенил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (**21a**) и 3-(4-(оксиран-2-илметокси)-фенил)-5-перфторфенил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола (**21b**). Об этом свидетельствует наличие в спектре ЯМР ¹H двух групп сигналов в виде ABX-систем, принадлежащих протонам пиразолиновых циклов изомеров, и присутствие сигналов двух перфторфенильных колец в спектре ЯМР ¹⁹F. Эти спектральные данные позволяют считать, что в реакции образуются два изомера пиразолина. В то же время нельзя исключить присутствия пиразолинов с раскрытой эпоксидной группой вследствие

реакции с фенилгидразином, однако точно утверждать это не представляется возможным из-за наложения сигналов алифатических протонов оксиранового цикла и его раскрытых форм. Надо заметить, что для использования исходного халкона **16** для модификации наночастиц кремнезема это не имеет значения, поскольку в сенсорном материале эпоксидная группа находится в заведомо раскрытом виде.

Для проведения сенсорной реакции на фенилгидразин к коллоидному раствору модифицированных халконом **16** кремнеземных наночастиц прибавляли этанольный раствор свежеперегнанного фенилгидразина. В УФ свете обнаруживалась интенсивная желто-зеленая флуоресценция коллоидного раствора. Спектры флуоресценции полученных растворов приведены на рисунке 8 а,б.

Рисунок 8



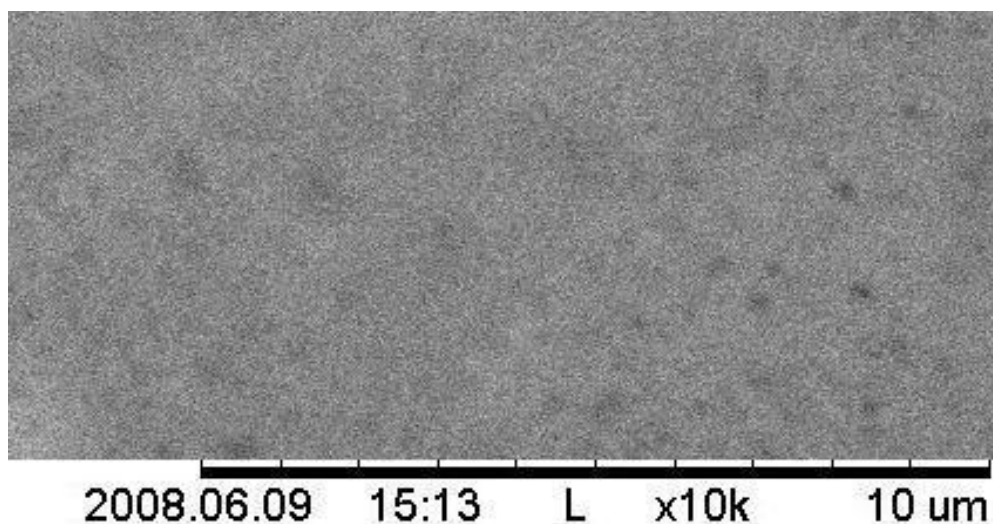
Спектры возбуждения и флуоресценции коллоидных наночастиц кремнезема, модифицированных халконом **16**, до (а) и после (б) добавления фенилгидразина.

Как видно из приведенных спектров флуоресценции, исходные модифицированные частицы обладают синей флуоресценцией с максимумом 415 нм при возбуждении длиной волны менее 300 нм. При добавлении фенилгидразина появляется полоса флуоресценции с максимумом при 484 нм.

Для получения пленочных структур коллоидный этанольный раствор кремнеземных наночастиц, модифицированных халконом **16**, наносили методом полива на стеклянную пластинку и высушивали. Образуется матовая бесцветная пленка, которая была

исследована под электронным микроскопом. Фотографии пленки, снятые на электронном микроскопе при увеличении в 10000 раз, приведены на рис. 9. Здесь показана структура пленки в виде сферических нанобразований, размер которых можно приблизительно оценить в 50 нм и менее.

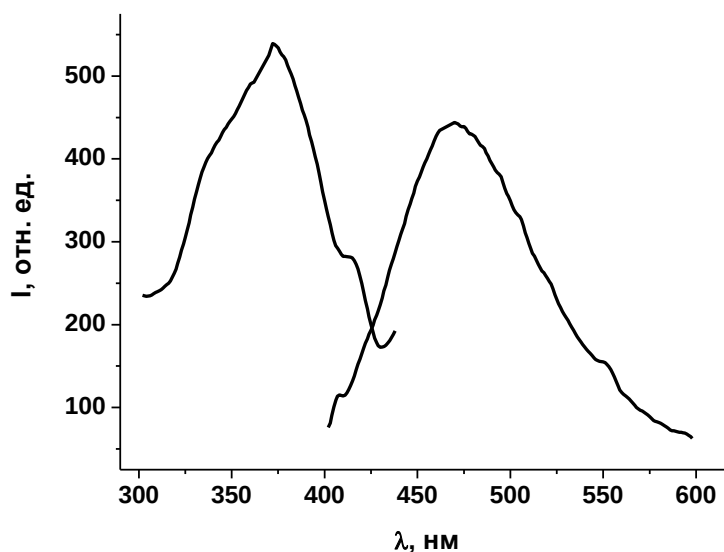
Рисунок 9



Электронная фотография пленки, полученной из золь-гелевого раствора наночастиц кремнезема, модифицированных халконом **16**, при увеличении в 10000 раз.

Для проведения реакции с фенилгидразином на полученную пленку на основе кремнеземных наночастиц, модифицированных халконом **16**, наносили этанольный раствор свежеперегнанного фенилгидразина, затем уксусную кислоту; пленку высушивали при нагревании. Для полученной пленки были сняты спектры возбуждения и флуоресценции (рисунок 10). Как видно из приведенного спектра флуоресценции, пленочная структура на основе кремнеземных наночастиц, модифицированных халконом **16**, после обработки фенилгидразином имеет полосу флуоресценции с максимумом при 470 нм.

Рисунок 10



Спектр возбуждения и флуоресценции коллоидных частиц кремнезема, модифицированных халконом **16**, нанесенных на пластинку и обработанных фенилгидразином

Таким образом, результаты исследования реакций полифторхалконов с фенилгидразином, приводящих к флуоресцентным триарилпиразолинам, позволили разработать способ модификации кремнеземных частиц эпокизамещенным полифторированным халконом. На основе полученного полимерного материала создана пленочная структура, которая может быть использована в качестве сенсора на фенилгидразин.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физико-химические методы

Аналитические и спектральные исследования синтезированных соединений и полученных из них материалов выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования СО РАН.

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C записывали на приборах Bruker AC-200 (^1H 200.13 МГц; ^{19}F 188,2 МГц), Bruker AV-300 (^1H 300.13 МГц; ^{19}F 282.37 МГц), Bruker AV-600 (^1H 600.30 МГц; ^{13}C 600.30 МГц, ^{19}F 564,76 МГц) в CDCl_3 . В качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы дейтерохлороформа с δ_{H} 7.24 м.д. для протонных спектров, сигналы дейтерохлороформа (δ_{C} 76.9 м.д.) для углеродных спектров. При записи спектров ЯМР ^{19}F в качестве внутреннего стандарта использовали C_6F_6 (δ_{F} 0.0 м.д.). ИК спектры записывали на приборе Vector-22 в CHCl_3 . Спектры электронного поглощения записаны на спектрофотометре Hewlett Packard 8453, спектры возбуждения и флуоресценции – на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse в хлороформе. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе Agilent Technologies, включающем газовый хроматограф Agilent 6890N и хромато-масс-спектрометрическую систему Agilent 5973N (ЭУ, 70 эв). Капиллярная колонка HP-5MS ((5%)-дифенил-(95%)-диметилсилоксан): 30 м x 0.25 мм x 0.25 мкм. Газ-носитель – гелий, 1 мл/мин. Режим повышения температуры колонки: 2 мин при 50 °C, от 50 до 280 °C со скоростью 10 град/мин, 5 мин при 280 °C. Температура испарителя 280 °C. Температура источника ионов 230 °C. Скорость сканирования 1.2 скан/сек в области масс 30-800 а.е.м. Квантовохимические расчеты с полной оптимизацией геометрии проведены методом DFT/PBE/3z по программе «Природа». Масс-спектры высокого разрешения регистрировались на масс-спектрометре Finnigan MAT-8200.

3.2. Исходные соединения и материалы

Вещество	Квалификация, ГОСТ товарного вида	Другие источники
Пентафторбензальацетофенон (1a)		Синтезирован по методике [134]
Бензальпентафторацетофенон (1b)		Синтезирован по методике [134]
Декафторбензальацетофенон (1c)		Синтезирован по методике [134]
2-Меркаптоэтанол 98%		Реактив фирмы Janssen Chimica
Фенилгидразин	ЧДА, ГОСТ 8750-58 свежеперегнанный	
Гидразингидрат	Ч, ГОСТ 5832-76	
2-Аминотиофенол 98%		Реактив фирмы Acros organics
Триметокси[2-(7-оксабицикло- [4.1.0]гепт-3-ил)этил]-силан 98%		Реактив фирмы Aldrich
Этиловый спирт	ХЧ, ТУ 6-09-1710-77	
Гидроксид натрия	ЧДА, ГОСТ 4328-77	
Серный эфир	ЧДА, ТУ 2600-001-4385015-02	ООО «Кузбасс-оргхим»
Гексан	Ч, ТУ 6-09-3375-78	
Бензол	ЧДА, ГОСТ 5955-75	
Хлороформ	ЧДА, ТУ 2631-008-00207-787-02	ЗАО Мосреактив
Хлористый метилен	ХЧ, ТУ 2631-019-44493176-98	ЗАО Мосреактив
Кальций хлористый	Ч, ГОСТ 4161-77	
Оксид алюминия для хроматографии	ТУ 6-68-164-99	
Диоксид кремния (силикагель)	50-160 мкм	Производство ООО «Имид»

3.3. Взаимодействие полифторхалконов с 2-меркаптоэтанолам

Метод 1. К раствору 0.75 ммоль (0.3 г) гидроксида натрия и 1.2 ммоль 2-меркаптоэтанола (2.4 ммоль для **1с**) в 5 мл абсолютного спирта прибавляли 1 ммоль халкона **1а-с**. Реакционную смесь кипятили 1 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством спирта, получили 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-гидроксиэтилтио)фенил)проп-2-ен-1-он (**5а**).

Для выделения халкона **5b** реакционную смесь выливали на раздробленный лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе; получили 3-фенил-1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-гидроксиэтилтио)фенил)проп-2-ен-1-он (**5b**).

Для выделения продукта реакции соединения **1с** реакционную массу выливали на лед, экстрагировали серным эфиром, экстракт промывали водой и сушили CaCl_2 , растворитель отгоняли в вакууме. Получили смесь соединений, разделить которую методом колоночной хроматографии не удалось. Анализ методами ЯМР ^1H и ^{19}F также не позволил однозначно идентифицировать компоненты смеси.

Метод 2. К раствору 2.4 ммоль меркаптоэтанола в 10 мл абсолютного спирта прибавляли 2.4 ммоль триэтиламина, затем 1 ммоль халкона **1а,b**. Реакционную смесь перемешивали на магнитной мешалке 3 ч при комнатной температуре, выливали на лед, прибавляли 10%-ный раствор HCl до нейтральной реакции, экстрагировали хлороформом и высушивали CaCl_2 . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F , ИК и масс-спектрометрии. Идентифицировали в смеси 3-(2-гидроксиэтилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-он (**6а**) и 3-(2-гидроксиэтилтио)-3-фенил-1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-гидроксиэтилтио)-фенил)-пропан-1-он (**6b**).

Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и масс-спектров высокого разрешения соединений **5а,b** приведены в таблице 5, данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F соединений **5а,b**, **6а** – в таблице 6.

Таблица 5. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа
и масс-спектров высокого разрешения соединений **5a,b**

Соединение	Выход (%)	Т _{пл.} , °С (растворитель для перекристал.)	Найдено (%) Вычислено				Брутто-формула	$\frac{M^+_{\text{эксп.}}}{M^+_{\text{расч.}}}$
			C	H	F	S		
5a	67	81-84 (гексан)	<u>57.43</u> 57.30	<u>3.28</u> 3.39	<u>21.56</u> 21.33	<u>8.64</u> 9.00	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ SF ₄	<u>356.0486</u> 356.0489
5b	53	87-90 (гексан)	<u>55.34</u> 57.30	<u>3.19</u> 3.39	<u>21.13</u> 21.33	<u>9.24</u> 9.00	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ SF ₄	<u>376.0555</u> 376.0551

Таблица 6. Данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F соединений **5a,b**, **6a**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J/Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)	ИК спектр, cm^{-1}
5a	2.02 (т, 1H, OH), 3.16 (т, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 3.74 (дд, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 7.78, 7.88 (AB, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.51 (т, 2H), 7.61 (т, 1H), 8.01 (д, 2H) – Ph	22.45, 27.64 (1:1)	1451, 1470 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 1669 ($\text{C}=\text{O}$), 3619 (OH)
5b	2.02 (т, 1H, OH), 3.17 (т, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 3.76 (н, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 6.98-7.60 м (7H, Ph, $-\text{CH}=\text{CH}-$)	21.18, 29.59 (1:1)	1522 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 1687 ($\text{C}=\text{O}$), 3491 (OH)
6a	2.71 (т, 3H, CH_2 , OH), 3.75 (м, 4H, CH_2), 4.90 (т, 1H, CH, $J = 7.5$), 7.44 (т, 2H), 7.57 (т, 1H), 7.91 (д, 2H) - Ph	0.29, 6.29, 20.42 (2:1:2)	1469 ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{F}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 3568 (OH)

3.4. Взаимодействие полифторированных халконов с 4-гидроксипиперидином

Общая методика. К раствору 1 ммоль халкона **1a-c** в 15 мл этанола (ДМФА для **1c**) прибавляли 1.5 ммоль (2.5 ммоль для **1c**) 4-гидроксипиперидина. Реакционную смесь кипятили 2.5 – 3.5 ч (для **1c** - перемешивали на магнитной мешалке при 20 °С, 4 ч), затем выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. В чистом виде соединения **7a-c** выделяли перекристаллизацией. Получили 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)проп-2-ен-1-он (**7a**), 1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**7b**) и 1,3-бис(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)проп-2-ен-1-он (**7c**). Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **7a-c** приведены в таблице 7, данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F – в таблице 8.

Таблица 7. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа соединений **7a-c**

Соединение	Выход %	Т _{пл.} , °С (растворитель для перекристаллизации)	Найдено/Вычислено, %				Брутто-формула
			C	H	F	N	
7a	77 ¹	106-109.5 (50% водн.спирт)	<u>63.16</u>	<u>4.72</u>	<u>20.09</u>	<u>3.74</u>	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ F ₄
			63.49	4.53	19.82	3.70	
7b	60	105-107 (бензол-гексан 1:1)	<u>63.52</u>	<u>4.50</u>	<u>20.05</u>	<u>3.74</u>	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ F ₄
			63.49	4.53	19.82	3.70	
7c	93	167.5-170.5 (50% водн.спирт)	<u>54.69</u>	<u>4.02</u>	<u>27.70</u>	<u>4.91</u>	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ F ₈
			54.55	4.03	27.61	5.10	

¹ Выход рассчитан по данным спектра ЯМР ^{19}F

Таблица 8. Данные спектров ЯМР соединений **7a-c**

Соединение	Химические сдвиги в спектре ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)	Химические сдвиги в спектре ЯМР ^1H , δ , м.д. ($J/\text{Гц}$)
7a	9.77; 20.33 (1:1)	1.68 м (2H, CH_2), 1.99 м (3H, CH_2 , OH), 3.18 м (2H, CH_2), 3.51 м (2H, CH_2), 3.88 м (1H, CH) – $\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)\text{OH}$; 7.44-8.00 м (7H, Ph, $-\text{CH}=\text{CH}-$)
7b	11.03; 19.25 (1:1)	1.59-1.78 м (3H, CH_2 , OH), 1.99 м (2H, CH_2), 3.20 м (2H, CH_2), 3.51 м (2H, CH_2), 3.89 м (1H, CH) – $\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)\text{OH}$; 7.06, 7.57 (AB, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $J = 16.0$), 7.35-7.60 м (5H, Ph)
7c	9.76; 10.89; 19.45; 20.93 (1:1:1:1)	1.49-1.78 м (6H, CH_2 , OH), 1.98 м (4H, CH_2), 3.20 м (4H, CH_2), 3.53 м (4H, CH_2), 3.89 м (2H, CH) – 2 $\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)\text{OH}$; 7.26, 7.63 (AB, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $J = 16.0$)

3.4.1. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов

Общая методика. К раствору 1 ммоль халкона **7a-c** и 3 ммоль триэтиламина в 20 мл хлористого метилена, высушенного CaCl_2 , прибавляли по каплям при 0-5 °С раствор 3 ммоль хлористого акрилоила в 5 мл хлористого метилена и перемешивали 2 часа при 20 °С. Реакционную смесь разбавляли 25 мл хлористого метилена, промывали водой и высушивали CaCl_2 . Растворитель отгоняли в вакууме без нагрева, остаток анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F . Получили 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-акрилоилоксипиперидин-1-ил)фенил)-проп-2-ен-1-он (**8a**) (82%), 1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-акрилоилоксипиперидин-1-ил)фенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**8b**) (90%) и 1,3-бис(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-акрилоилоксипиперидин-1-ил)фенил)проп-2-ен-1-он (**8c**) (95%); выходы рассчитаны по данным спектров ЯМР ^{19}F . Данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F приведены в таблице 9.

3.5. Взаимодействие полифторхалконов с *o*-аминотиофенолом

Общая методика. К раствору *o*-аминотиофенола (2 ммоль для **1a,b**, 3 ммоль для **1c**) в 15 мл метанола добавляли 1 ммоль халкона **1a-c**, затем при перемешивании на магнитной мешалке добавляли 3 капли конц. HCl , реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 3 ч и охлаждали. Для выделения тиазепинов **9a,b** реакционную массу выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали H_2O и высушивали на воздухе. Для выделения тиазепина **9c** реакционную смесь упаривали, маслообразный остаток затирали со смесью гексана и серного эфира (1:1), образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Полученные продукты анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F . В чистом виде соединения выделяли перекристаллизацией из этанола, тиазепин **9a** предварительно очищали хроматографированием на колонке Al_2O_3 (элюент – смесь гексана и бензола, 1:1 об.) Получили 2-(перфторфенил)-4-фенил-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепин (**9a**), 2-(фенил)-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил]-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепин (**9b**) и 2-(перфторфенил)-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил]-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепин (**9c**). Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа приведены в таблице 10, данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F – в таблице 11.

Таблица 9. Данные спектров ЯМР соединений **8a-c**

Соединение	Химические сдвиги в спектре ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)	Химические сдвиги в спектре ЯМР ^1H , δ , м.д. (J/Гц)
8a	9.84; 20.43 (1:1)	1.86 м (2H), 2.02 м (2H), 3.28 м (2H), 3.48 м (2H) и 5.05 м (1H) – $\text{N}(\text{CH}_2)_5$; 5.84 уш. д (1H, $J=10$), 6.14 дд, $J_1=17$, $J_2=10$), 6.43 уш. д (1H, $J=17$) - $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$; 7.42-8.03 м (7H, Ph, $-\text{CH}=\text{CH}-$)
8b	11.15; 19.31 (1:1)	1.91 м (2H), 2.07 м (2H), 3.23 м (2H), 3.53 м (2H) и 5.09 м (1H) – $\text{N}(\text{CH}_2)_5$; 5.89 дд (1H, $J_1=10.5$, $J_2=1.2$), 6.18 дд (1H, $J_1=17.5$, $J_2=10.5$), 6.49 д (1H, $J=17.5$) – $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$; 7.02-7.61 м (7H, Ph, $-\text{CH}=\text{CH}-$).
8c	9.83; 10.94; 19.56; 21.03 (1:1:1:1)	1.85-2.05 м (8H), 3.28 м (H), 3.50 м (4H) и 3.88 м (1H) и 5.05 м (1H) – 2 $\text{N}(\text{CH}_2)_5$; 5.84 м (2H), 6.11 м (2H), 6.39 м. (2H) - 2 $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$; 7.62, 7.25 (AB, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Таблица 10. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа соединений **9a-c**

Исходный халкон	Мольное соотношение халкон : <i>o</i> -аминотиофенол	Продукт	Выход (%)	Т _{пл.} , °C (растворитель для перекристал.)	Найдено (%) Вычислено					Брутто-формула
					C	H	F	N	S	
1a	1:2	9a	50	143-147 (этанол)	<u>62.26</u>	<u>2.98</u>	<u>23.10</u>	<u>3.59</u>	<u>8.40</u>	C ₂₁ H ₁₂ NSF ₅
					62.22	2.98	23.43	3.46	7.91	
1b	1:2	9b	88	120-123 (этанол)	<u>63.40</u>	<u>3.40</u>	<u>14.94</u>	<u>5.75</u>	<u>12.40</u>	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ S ₂ F ₄
					63.51	3.55	14.88	5.50	12.56	
1c	1:3	9c	80	172-175 (этанол)	<u>54.10</u>	<u>2.31</u>	<u>27.93</u>	<u>4.89</u>	<u>10.62</u>	C ₂₇ H ₁₃ N ₂ S ₂ F ₉
					54.00	2.18	28.47	4.67	10.68	

Таблица 11. Данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F соединений **9a-d**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J/Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)	ИК спектр, cm^{-1}
9a	3.24 (дд, 1H, $\text{H}(3)^1$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 3.31 (т, 1H, $\text{H}(3)^2$, $J_1 = J_2 = 13.0$), 5.40 (дд, 1H, $\text{H}(2)$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 7.16 (тд, 1H), 7.32 (дд, 1H), 7.46-7.56 (м, 5H), 7.61 (д, 1H), 8.06 (м, 2H) – 9 $\text{H}_{\text{аром.}}$	0.53, 6.81, 22.27 (2:1:2)	1525 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1613 ($\text{C}=\text{N}$)
9b	2.91 (дд, $\text{H}(3)^1$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 3.12 (т, 1H, $\text{H}(3)^2$, $J_1 = J_2 = 13.0$), 4.48 (уш. с, 2H, NH_2), 5.03 (дд, 1H, $\text{H}(2)$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 6.71 (м, 2H), 7.13-7.29 (м, 8H), 7.47 (тд, 1H), 7.57 (д, 1H), 7.64 (дд, 1H) – 13 $\text{H}_{\text{аром.}}$	21.37, 28.74 (1:1)	1487 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1612 ($\text{C}=\text{N}$), 3393, 3490 (NH_2)
9c	2.82 (дд, $\text{H}(3)^1$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 3.41 (т, 1H, $\text{H}(3)^2$, $J_1 = J_2 = 13.0$), 4.44 (уш. с, 2H, NH_2), 5.45 (дд, 1H, $\text{H}(2)$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 6.69-7.64 (м, 8H, $\text{H}_{\text{аром.}}$)	0.69, 7.35, 21.15, 22.54, 29.00 (2:1:2:2:2)	1468, 1523 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1612 ($\text{C}=\text{N}$), 3393, 3490 (NH_2)
9d	2.91 (дд, 1H, $\text{H}(3)^1$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 3.15 (т, 1H, $\text{H}(3)^2$, $J_1 = J_2 = 13.0$), 5.04 (дд, 1H, $\text{H}(2)$, $J_1 = 13.0$, $J_2 = 5.0$), 6.95-7.67 (м, 9H, $\text{H}_{\text{аром.}}$)	0.96, 9.71, 21.31 (2:1:2)	

3.5.1. Получение β -тиа-аддуктов

Общая методика. К суспензии халкона **1a-c** (1 ммоль) в 15 мл метанола добавляли *o*-аминотиофенол (1.1 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на магнитной мешалке (**1a** - 6 ч, **1b,c** - 3 ч). Для выделения соединений **10a** и **10c** реакционную смесь выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе; получали 3-(2-аминофенилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-он (**10a**) и 3-(2-аминофенилтио)-1,3-бис(перфторфенил)-пропан-1-он (**10c**). Для получения соединения **10b** отфильтровывали выпавший в реакционной смеси осадок, промывали и высушивали на воздухе; из фильтрата высаживали водой дополнительное количество 3-(2-аминофенилтио)-1-(перфторфенил)-3-фенилпропан-1-она (**10b**). Реакцией халкона **1c** с двумя ммольями *o*-аминотиофенола в вышеописанных условиях получена смесь соединения **10c** и 3-(2-аминофенилтио)-1-(4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-3-(перфторфенил)-пропан-1-она (**10d**) в соотношении 2:1, из которой перекристаллизацией из спирта выделен *n*-замещенный тиа-аддукт **10d**. Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа полученных соединений приведены в таблице 12, данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F – в таблице 13.

Таблица 12. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа соединений **10a-d**

Исходный халкон	Мольное соотношение халкон : <i>o</i> -аминотиофенол	Продукт	Выход (%)	Т _{пл.} , °C (растворитель для перекристал.)	Найдено (%) Вычислено					Брутто-формула
					C	H	F	N	S	
1a	1:1	10a	69	96-99 (гексан)	<u>58.81</u> 59.57	<u>3.31</u> 3.33	<u>22.48</u> 22.44	<u>3.36</u> 3.31	<u>7.43</u> 7.57	C ₂₁ H ₁₄ NOSF ₅
1b	1:1	10b	81	116-118 (гексан)	<u>59.83</u> 59.57	<u>3.35</u> 3.33	<u>22.49</u> 22.44	<u>3.26</u> 3.31	<u>7.76</u> 7.57	C ₂₁ H ₁₄ NOSF ₅
1c	1:1	10c	68	109-112 ¹			<u>37.08</u> 37.01	<u>2.66</u> 2.73	<u>6.26</u> 6.25	C ₂₁ H ₉ NOSF ₁₀
1c	1:2	10d	65 ²	119-122 (гексан)	<u>52.18</u> 52.43	<u>2.43</u> 2.44	<u>27.64</u> 27.64	<u>4.46</u> 4.53	<u>10.32</u> 10.37	C ₂₇ H ₁₅ N ₂ OS ₂ F ₉

¹ Продукт очищали промыванием пентаном.² Приведено содержание соединения в спектре ЯМР ¹⁹F.

Таблица 13. Данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F соединений **10a-d**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J/Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)	ИК спектр, cm^{-1}
10a	3.78 (д, 2H, CH_2 , $J = 7.0$), 4.53 (уш. с, 2H, NH_2), 5.10 (т, 1H, CH , $J_1 = J_2 = 7$), 6.55 (т, 1H), 6.70 (д, 1H), 7.05-7.17 (м, 2H) – <i>o</i> -фенилен, 7.46 (т, 2H), 7.58 (т, 1H), 7.91 (д, 2H) - Ph	-0.62, 6.00, 20.45 (2:1:2)	1501, 1519 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1687 (C=O), 3373, 3485 (NH_2)
10b	3.49 (д, 2H, CH_2 , $J = 7.0$), 4.31 (уш. с, 2H, NH_2), 4.60 (т, 1H, CH , $J_1 = J_2 = 7$), 6.54 (тд, 1H), 6.67 (дд, 1H), 7.04 (дд, 1H), 7.10 (ддд, 1H) – <i>o</i> -фенилен, 7.13-7.27 (м, 5H, Ph)	1.93, 13.12, 21.38 (2:1:2)	1495, 1522 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1711 (C=O), 3374, 3480 (NH_2)
10c	3.67 (д, 2H, CH_2 , $J = 7.0$), 4.44 (уш. с, 2H, NH_2), 5.03 (т, 1H, CH , $J_1 = J_2 = 7$), 6.56 (т, 1H), 6.70 (д, 1H), 7.06 (д, 1H), 7.14 (т, 1H) – <i>o</i> -фенилен	-0.14, 2.46, 6.69, 14.20, 20.47, 21.59 (2:2:1:1:2:2)	
10d	3.64 (д, 2H, CH_2 , $J = 7.0$), 4.40 (уш. с, 2H, NH_2), 5.00 (т, 1H, CH , $J_1 = J_2 = 7$), 6.55 (т, 1H), 6.70 (м, 3H), 7.01-7.21 (м, 3H), 7.54 (д, 1H) – <i>o</i> -фенилен	-0.23, 6.79, 20.46, 21.06, 29.36 (2:1:2:2:2)	

3.5.2. Превращения β -тиа-аддуктов

Общая методика. К раствору 0.3 г соединения **10a-c** в 15 мл MeOH добавляли 3 капли конц. HCl и кипятили с обратным холодильником 3 ч, затем охлаждали и выливали на лед. В случае исходного соединения **10a** выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Маслянистые осадки, полученные из тиа-аддуктов **10b-c**, экстрагировали серным эфиром, экстракт сушили CaCl_2 и упаривали. Продукты реакции анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F . Реакционную смесь, полученную из соединения **10b**, разделяли хроматографированием на Al_2O_3 , сначала колоночной хроматографией в гексане, затем препаративной ТСХ, элюент – смесь бензола и гексана (объемное соотношение 1:1). Получили две фракции, содержащие, по данным спектров ЯМР, попарно 3-(перфторфенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**1b**) и 4-(перфторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепин (**9d**) (фракция 1) и замещенные во фторированном кольце бензотиазепин **9b** и 1-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафтофенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**11b**) (фракция 2). Соединения **1b**, **9b** и **11b** идентифицированы в смесях по данным спектров ЯМР ^1H и ^{19}F сравнением со спектрами заведомых образцов. Выделить из реакционной смеси тиазепин **9d** в чистом виде не удалось. Хромато-масс-спектрометрическим методом в образце фракции 1 обнаружены два продукта, молекулярные массы которых соответствовали соединениям **1b** и **9d**. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F соединения **9d** приведены в таблице 11.

Идентификацию компонентов реакционной смеси, полученной из соединения **10c**, проводили сравнением спектров ЯМР ^1H и ^{19}F со спектрами заведомых образцов (для соединений **1c**, **9c**, **10c** и **10d**). Хромато-масс-спектрометрическим методом в реакционной смеси обнаружен продукт, молекулярная масса которого соответствовала бензотиазепину **9e**.

3.6. Взаимодействие полифторхалконов с цинковой солью *o*-аминотиофенола

К суспензии халкона **1a-c** (1 ммоль) в 20 мл ДМФА, высушенного над ситами $3\text{\AA}$ и $9\text{\AA}$, добавляли цинковую соль *o*-аминотиофенола (2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 5 ч на магнитной мешалке, затем выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в серном эфире, отфильтровывали от остатка

цинковой соли, фильтрат высушивали MgSO_4 и упаривали. Продукты выделяли хроматографированием на колонке с Al_2O_3 , элюент – бензол. Получили 3-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**11a**), 1-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафтофенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (**11b**), 1,3-бис[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-проп-2-ен-1-он (**11c**). Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа приведены в таблице 14, данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F – в таблице 15.

Таблица 14. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа соединений **11a-c**

Соеди- нение	Выход (%)	T _{пл.} , °C	Найдено (%)					Брутто- формула
			Вычислено					
			C	H	F	N	S	
11a	55	133-	<u>62.69</u>	<u>3.43</u>	<u>18.80</u>	<u>3.28</u>	<u>8.33</u>	C ₂₁ H ₁₃ NOSF ₄
		137	62.68	3.26	18.64	3.48	7.97	
11b	73	103-	<u>62.64</u>	<u>3.36</u>	<u>18.90</u>	<u>3.39</u>	<u>7.71</u>	C ₂₁ H ₁₃ NOSF ₄
		107	62.68	3.26	18.64	3.48	7.97	
11c¹	98							C ₂₇ H ₁₄ N ₂ OS ₂ F ₈

$$^1\text{M}^+_{\text{расч}}=598.0414, \text{M}^+_{\text{эксп}}=598.0423.$$

Таблица 15. Данные спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F соединений **11a-c**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J/Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)	ИК спектр, cm^{-1}
11a	4.43 (с, 2H, NH_2), 6.63-6.75 (м, 2H), 7.17 (т, 1H), 7.44-7.66 (м, 4H), 7.99 (д, 2H) – 9H _{аром.} , 7.77, 7.83 (AB, 2H, -CH=CH-)	22.84, 27.75 (1:1)	1477 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1671 (C=O), 3394, 3481 (NH_2)
11b	4.45 (уш. с, 2H, NH_2), 6.55-7.65 (м, 11H, -CH=CH-, 9H _{аром.})	21.15, 29.25 (1:1)	1469 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1657 (C=O), 3393, 3491 (NH_2)
11c	4.40 (уш. с, 4H, 2 NH_2), 6.55-7.68 (м, 10H, -CH=CH-, 8H _{аром.})	21.36, 23.28, 27.62, 29.29 (1:1:1:1)	1469 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-F}$), 1635(C=O), 3383, 3473 (NH_2)

3.7. Взаимодействие халкона **1a** с *o*-аминотиофенолом в ДМФА

К суспензии 1 ммоль халкона **1a** в 15 мл ДМФА добавляли 2 ммоль *o*-аминотиофенола, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч на магнитной мешалке, выливали на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе. Реакционную смесь анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F . Реакционная смесь содержит 90% 3-[4-(2-аминофенилтио)-2,3,5,6-тетрафторфенил]-1-фенилпроп-2-ен-1-она (**11a**) и 10% 3-(2-аминофенилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**10a**)

3.8. Взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином

К раствору 1 ммоль халкона (**1a-c** и **2-4a,b**) в 10 мл уксусной кислоты прибавляли 5 ммоль гидразингидрата или фенилгидразина и кипятили с обратным холодильником 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали на раздробленный лед. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали на воздухе. Продукт анализировали методами ЯМР ^1H и ^{19}F . Чистые вещества выделяли перекристаллизацией или колоночной хроматографией. Смеси изомеров соединений **13a** и **13b**, **13d** и **13e** разделяли методом тонкослойной хроматографии на Al_2O_3 , элюент – смесь гексана и бензола (3:1 – 5:1). Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа приведены в таблицах 16, 17, данные спектров ЯМР – в таблице 18, данные спектров поглощения и флуоресценции – в таблице 2 (общая часть).

Таблица 16. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа полифторзамещенных 1-ацетилпиразолинов **12a-i**.

Соединение	Ar	Ar'	Выход (%)	Т.пл. °C (растворитель для перекристал.)	Найдено (%) Вычислено				Брутто- формула
					C	H	F	N	
12a	Ph	C ₆ F ₅	89	110-113 (гексан)	<u>57.70</u> 57.63	<u>2.98</u> 3.13	<u>26.76</u> 26.81	<u>7.78</u> 7.91	C ₁₇ H ₁₁ N ₂ OF ₅
12b	C ₆ F ₅	Ph	69	90-92 (этанол)	<u>58.01</u> 57.63	<u>3.19</u> 3.13	<u>26.72</u> 26.81	<u>7.97</u> 7.91	C ₁₇ H ₁₁ N ₂ OF ₅
12c	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	89	104-106 (гексан)	<u>46.02</u> 45.96	<u>1.34</u> 1.36	<u>43.14</u> 42.77	<u>6.46</u> 6.31	C ₁₇ H ₆ N ₂ OF ₁₀
12d	Ph	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	88	146-149 (этанол)	<u>64.58</u> 64.49	<u>4.09</u> 3.76	<u>17.73</u> 17.74	<u>6.45</u> 6.54	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ F ₄
12e	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	Ph	47	73-76 (гексан)	<u>64.99</u> 64.49	<u>3.71</u> 3.76	<u>17.95</u> 17.74	<u>6.74</u> 6.54	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ F ₄
12f	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	86	179-181 (этанол)	<u>58.67</u> 58.79	<u>2.75</u> 2.72	<u>25.35</u> 25.66	<u>4.64</u> 4.73	C ₂₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ F ₈
12g	Ph	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	66	163-165 (гексан-бензол 1:1)	<u>62.91</u> 62.99	<u>5.05</u> 5.05	<u>17.98</u> 18.12	<u>9.99</u> 10.01	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ OF ₄
12h	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	Ph	76	100-102 (этанол)	<u>62.92</u> 62.99	<u>5.30</u> 5.05	<u>17.98</u> 18.12	<u>10.07</u> 10.01	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ OF ₄
12i	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	54	160-162 (этанол)	<u>56.69</u> 56.45	<u>4.55</u> 4.56	<u>26.50</u> 26.46	<u>9.87</u> 9.75	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ OF ₈

Таблица 17. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа триарилпиразолинов **13a-i**

Исход- ный халкон	Про- дукт реакции	Ar	Ar'	Выход (%)	Т.пл. °С (растворитель для перекристал.)	Найдено (%) Вычислено				Брутто- формула
						C	H	F	N	
1a	13a	Ph	C ₆ F ₅	36 ¹	171-174 ² (гексан)					
1b	13a	C ₆ F ₅	Ph	30 ¹						
	13b			21 ¹	130-132 ² (гексан)					
1c	13c	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	51	163-166 (гексан)	<u>52.81</u> 52.73	<u>1.54</u> 1.69	<u>39.91</u> 39.72	<u>5.87</u> 5.86	C ₂₁ H ₈ N ₂ F ₁₀
2a	13d	Ph	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	64	150-152 ³	<u>70.02</u> 70.12	<u>3.94</u> 3.92	<u>16.44</u> 16.43	<u>3.94</u> 6.06	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ OF ₄
3a	13d	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	Ph	27 ¹		<u>70.57</u> ⁴	<u>4.01</u>	<u>16.80</u>	<u>6.13</u>	C ₂₇ H ₁₈ N ₂ OF ₄
	13e			28 ¹	110-112 (этанол)	70.12	3.92	16.43	6.06	
4a	13f	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	C ₆ F ₄ OPh- <i>p</i>	77 ¹	155-158 (50% водн. этанол)	<u>63.39</u> 63.26	<u>2.99</u> 2.90	<u>24.58</u> 24.26	<u>4.45</u> 4.47	C ₃₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ F ₈
2b	13g	Ph	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	64	182-184 (бензол)	<u>69.34</u> 68.86	<u>5.24</u> 5.11	<u>16.64</u> 16.76	<u>9.29</u> 9.27	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ F ₄
3b	13g	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	Ph	35 ¹		<u>69.09</u> ⁴	<u>5.03</u>	<u>16.79</u>	<u>9.31</u>	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ F ₄
	13h			35 ¹		68.86	5.11	16.76	9.27	
4b	13i	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	C ₆ F ₄ NC ₅ H ₁₀ - <i>p</i>	40 ¹	170-172 ³	<u>61.25</u> 61.18	<u>4.67</u> 4.64	<u>24.82</u> 24.97	<u>9.27</u> 9.21	C ₃₁ H ₂₈ N ₄ F ₈

¹ Выходы рассчитаны по спектрам ЯМР ¹⁹F реакционных смесей.² Соединения описаны в работе [92]; Т.пл. соответствуют литературным данным.³ Соединение выделяли в чистом виде методом колоночной хроматографии на Al₂O₃, элюент – бензол.⁴ Приведен анализ смесей изомеров.

Таблица 18. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F соединений **12a-i**, **13a-i**.

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J/Гц)	Спектр ЯМР ^{19}F , м.д. (соотношение интенсивностей)
12a	2.35 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.25 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.0$), 3.77 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 12.5$), 5.81 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.5$, $J_2 = 6.0$), 7.38-7.76 (м, 5H, Ph)	0.07, 7.10, 18.49 (2:1:2)
12b	2.37 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.18 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 8.0$, $J_2 = 5.0$), 3.82 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 12.0$), 5.55 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.0$, $J_2 = 5.0$), 7.16-7.35 (м, 5H, Ph)	0.71, 10.51, 23.80 (2:1:2)
12c	2.31 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.29 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 19.0$, $J_2 = 6.0$), 3.82 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 19.0$, $J_2 = 13.0$), 5.81 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 6.0$)	0.42, 1.03, 7.77, 11.22, 18.45, 23.85 (2:2:1:1:2:2)
12d	2.42 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.34 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.5$), 3.82 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 12.5$), 5.90 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.5$, $J_2 = 6.5$), 6.90-7.82 (м, 10H, 2Ph).	10.53, 20.82 (1:1)
12e	2.42 (с, 3H, <u>Me</u> CO); 3.25 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.5$, $J_2 = 5.0$); 3.88 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.5$, $J_2 = 12.0$), 5.60 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.0$, $J_2 = 5.0$), 6.85-7.45 (м, 10H, 2Ph).	8.22, 23.09 (1:1)
12f	2.36 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.38 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.5$); 3.86 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 13.0$), 5.87 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 6.5$), 6.98-7.37 (м, 10H, 2Ph)	7.87, 8.42, 17.95, 23.23 (1:1:1:1)
12g	1.59 (м, 6H), 3.13 (м, 4H) – пиперидиногруппа, 2.33 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.24 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.0$), 3.70 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 12.0$), 6.25 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.0$, $J_2 = 6.0$), 7.24-7.73 (м, 5H, Ph)	10.20, 15.43 (1:1)
12h	1.62 (м, 6H), 3.19 (м, 4H) – пиперидиногруппа, 2.39 (с, 3H, <u>Me</u> CO), 3.27 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 17.5$, $J_2 = 6.0$), 3.75 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 12.5$); 5.82 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.5$, $J_2 = 6.0$), 7.44-7.77 (м, 5H, Ph)	10.17, 15.42 (1:1)
12i	1.58 (м, 12H), 3.15 (м, 8H) – две пиперидиногруппы, 2.31 (с, 3H, <u>Me</u> CO); 3.30 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.5$, $J_2 = 6.0$), 3.74 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.5$, $J_2 = 12.6$); 5.73 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.7$, $J_2 = 6.0$)	10.11, 10.31, 15.48, 21.15 (1:1:1:1)

13a	3.33 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.5$), 3.89 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 13.0$), 5.76 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 6.5$), 6.80-7.79 (м, 10H, 2Ph).	0.87, 7.96, 19.58 (2:1:2)
13b	3.21 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 8.0$), 3.90 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 13.0$), 5.30 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 8.0$), 6.78-7.40 (м, 10H, 2Ph).	-0.50, 6.99, 22.45 (2:1:2)
13c	3.36 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.0$), 3.93 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 13.0$), 5.80 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 6.0$), 6.85-7.31 (м, 10H, 2Ph)	-0.22, 1.35, 7.80, 8.87, 19.56, 22.59 (2:2:1:1:2:2)
13d	3.36 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 17.5$, $J_2 = 6.0$), 3.88 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 17.5$, $J_2 = 12.5$), 5.76 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 12.5$, $J_2 = 6.0$), 6.79-7.77 (м, 15H, 3Ph)	8.37, 18.96 (1:1)
13e	3.25 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 7.0$), 3.94 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 13.0$), 5.32 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 7.0$), 6.78-7.38 (м, 15H, 3Ph).	7.09, 21.91 (1:1)
13f	3.47 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 6.0$), 3.99 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 18.0$, $J_2 = 13.5$), 5.84 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.5$, $J_2 = 6.0$), 6.86-7.40 (м, 15H, 3Ph)	7.39, 8.72, 19.01, 22.05 (1:1:1:1)
13g	1.62 (м, 6H), 3.17 (м, 4H) – пиперидиногруппа, 3.31 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 6.0$); 3.83 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 13.0$), 5.68 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 6.0$), 6.78-7.80 (м, 10H, 2Ph).	10.82, 16.38 (1:1)
13h	1.66 (м, 6H), 3.22 (м, 4H) – пиперидиногруппа, 3.20 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_2 = 9.0$), 3.88 (дд, 1H, H(4) ² , $J_2 = 13.0$), 5.23 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 9.0$), 6.75-7.74 (м, 10H, 2Ph)	9.69, 19.90 (1:1)
13i	1.62 (м, 12H), 3.19 (м, 8H) – две пиперидиногруппы, 3.35 (дд, 1H, H(4) ¹ , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 7.0$), 3.76 (дд, 1H, H(4) ² , $J_1 = 17.0$, $J_2 = 13.0$), 5.65 (дд, 1H, H(5), $J_1 = 13.0$, $J_2 = 7.0$), 6.76-7.26 (м, 5H, Ph)	9.71, 10.90, 16.50, 20.05 (1:1:1:1)

3.9. Модификация кремнеземных частиц эпоксисодержащим халконом

3.9.1. Синтез 3-(4-оксиран-2-илметокси)фенил)-1-перфторфенил)-проп-2-ен-1-она (16)

В двугорлую колбу с обратным холодильником и мешалкой помещали раствор 0.29 г NaOH в 11.3 мл H₂O и 8.6 мл этилового спирта, смесь охлаждали до 15 °С. К полученному раствору добавляли в один прием 4.0 мл (28.7 ммоль) пентафторацетофенона, затем 5.1 г (28.7 ммоль) 4-(оксиран-2-ил-метокси)бензальдегида (17), синтезированного по [133], и перемешивали при 18-20 °С в течение 2 часов. Выпавший в реакционной смеси осадок отфильтровывали, промывали водой и этиловым спиртом, высушивали на воздухе. Получили 3-(4-оксиран-2-илметокси)фенил)-1-перфторфенил)-проп-2-ен-1-он (16), выход 46%, Т.пл. 106-109 °С. ИК спектр (ν , см⁻¹): 2936 (C-H Alk), 1651 (C=O), 1597 (C=C), 1510 (C-F), 1174, 1153 (оксирановый цикл). УФ спектр (CDCl₃, $\lambda_{\text{макс}}$, нм /lg ϵ): 342 (4.44). Спектр ЯМР ¹⁹F (δ , м.д.): 1.69, 11.07, 21.12 (соотношение интенсивностей 2:1:2). Спектр ЯМР ¹H (δ , м.д.): 2.75 дд, 2.91 т (по 1H, CH₂), 3.35 м (1H, CH) - протоны оксирановой группы; 3.95 дд, 4.29 дд (по 1H, OCH₂), 6.86-7.53 м (6H, -CH=CH-, C₆H₄).

3.9.2. Приготовление гель-золя гидролизованного тетраэтоксисилана

К 5 мл тетраэтоксисилана добавляли 5 мл этилового спирта, затем 2 мл дистиллированной воды и 0.05 мл конц. соляной кислоты, тщательно встряхивая, и нагревали при 60 °С в течение 30 мин.

3.9.3. Взаимодействие халкона 16 с триметокси[2-(7-оксабицикло[4.1.0]-гепт-3-ил)-этил]-силаном

К 0.1 г 3-(4-оксиран-2-илметокси)фенил)-1-(перфторфенил)проп-2-ен-1-она (16) прибавляли 1 мл триметокси[2-(7-оксабицикло[4.1.0]-гепт-3-ил)-этил]силана (18), затем при постоянном перемешивании добавляли 0.03 мл свежеперегнанного эфира

трехфтористого бора до прекращения разогрева реакционной массы и образования вязкого раствора желтого цвета.

3.9.4. Получение кремнеземных частиц, модифицированных халконом 16

К полученной вязкой массе приливали 10 мл гель-золя гидролизованного тетраэтоксисилана в этаноле, смесь тщательно перемешивали и кипятили на водяной бане в течение 30 мин. Получали прозрачный раствор светло-желтого цвета. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе и добавляли 20 мл дистиллированной воды. Выпавший гелеобразный осадок промывали этанолом для удаления свободного халкона **16**, снова добавляли 20 мл этанола. Полученный золь диспергировали путем сонификации на ультразвуковой установке в течение 20 мин до образования коллоидного раствора кремнеземных частиц, модифицированных 3-(4-оксиран-2-илметокси)фенил)-1-(перфторфенил)проп-2-ен-1-оном (**16**).

3.9.5. Взаимодействие халкона 16 с фенилгидразином

Смесь 1 ммоль халкона **16** и 5 ммоль фенилгидразина помещали в круглодонную колбу, добавляли 6 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 6 часов, затем охлаждали и выливали на лед. Из полученной суспензии продукт экстрагировали серным эфиром, сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток анализировали методом ЯМР ^1H и ^{19}F .

Спектральные характеристики смеси 5-(4-(оксиран-2-илметокси)фенил)-3-перфторфенил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (**21a**) и 3-(4-(оксиран-2-илметокси)фенил)-5-перфторфенил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (**21b**).

Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): -0.50, 0.77, 7.03, 7.87, 19.59, 22.43 (соотношение интенсивностей 2:2:1:1:2:2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.10-3.35 м (1H), 3.73-4.32 м (3H), 5.31 м (1H), 5.69 м (1H) – протоны пиразолиновых циклов, 6.74-7.70 м ($\text{H}_{\text{аром.}}$).

3.9.6. Получение пленочных структур на основе кремнеземных частиц, модифицированных халконом 16

Коллоидный раствор кремнеземных частиц, модифицированных халконом **14**, в этаноле наносили методом полива на стеклянную пластинку и высушивали на воздухе, вначале при комнатной температуре, затем при небольшом нагреве ($\sim 40-50^{\circ}\text{C}$) для удаления следов растворителя. Образуется матовая бесцветная пленка.

3.9.7. Взаимодействие пленочных структур на основе кремнеземных наночастиц, модифицированных халконом 16, с фенилгидразином

На полученную пластинку наносили пипеткой 2%-ный раствор фенилгидразина в этиловом спирте, затем уксусную кислоту. Стеклянную пластинку нагревали на плитке при температуре $90-100^{\circ}\text{C}$ в течение 1 мин для протекания реакции фенилгидразина с халконом. Спектр флуоресценции обработанной пленки приведен в общей части (рисунок 10).

ВЫВОДЫ

1. Исследовано взаимодействие полифторзамещенных халконов с алифатическими и ароматическими бинуклеофильными реагентами. Показано, что реакции протекают по трем реакционным центрам – карбонильной группе, β -атому углерода сопряженной двойной связи и перфторфенильному кольцу, в зависимости от строения реагента и условий реакции.

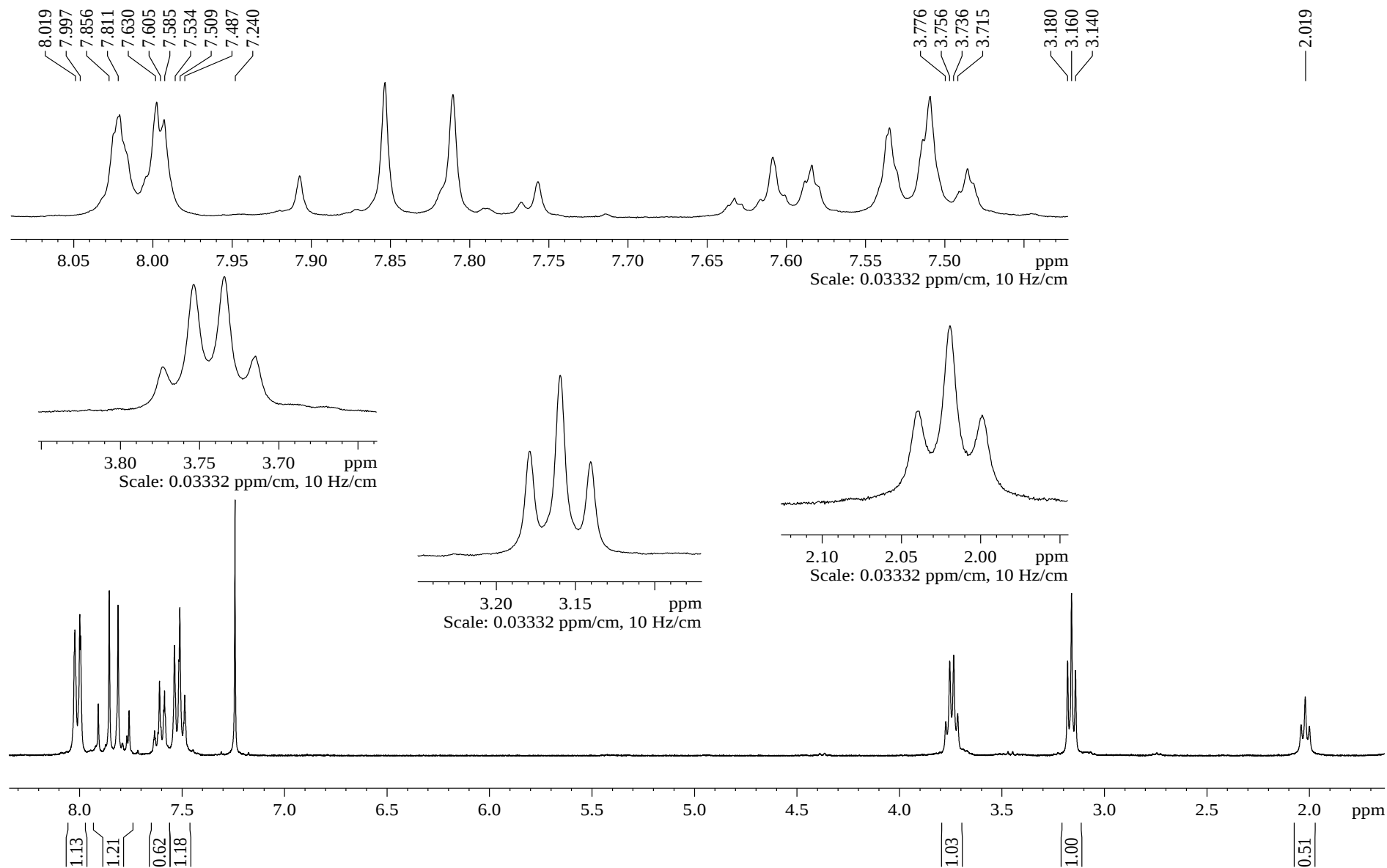
2. Показано, что взаимодействие с алифатическими и алициклическими бинуклеофилами – 2-меркаптоэтанолом и 4-гидроксипиперидином – протекает преимущественно по пути нуклеофильного замещения *n*-атома фтора в перфторфенильном кольце меркапто- либо аминогруппой. Использование триэтиламина в реакции с 2-меркаптоэтанолом приводит к образованию β -тиа-аддукта. Халконы, замещенные 4-гидроксипиперидиногруппой, использованы для получения акрилатов – потенциальных мономеров и фоторезистов.

3. Реакции полифторхалконов с *o*-аминотиофенолом в метаноле в присутствии HCl приводят к получению полифторфенилзамещенных 2,3-дигидробензо-1,5-тиазепинов и сопровождаются в ряде случаев замещением фтора в перфтофенильном кольце на остаток *o*-аминотиофенолята. Первой стадией является присоединение тиольной группы к β -атому углерода, причем реакция является обратимой. Взаимодействие полифторхалконов с цинковой солью *o*-аминофенола в ДМФА протекает с замещением *n*-фтома фтора в перфторфенильных кольцах.

4. Взаимодействием полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином в уксусной кислоте получен ряд полифторированных ди- и триарилпиразолинов. Реакция с гидразингидратом протекает аналогично нефторированному халкону и сопровождается ацетилированием атома азота в положении 1 пиразолинового цикла. Бензальпентафторацетофенон и его замещенные во фторированном кольце производные взаимодействуют с фенилгидразином, образуя смеси региоизомерных триарилпиразолинов, очевидно, в результате конкурентной реакции по двум направлениям – по карбонильной группе и по β -атому углерода; дальнейшая циклизация первичных продуктов реакции приводит к различным изомерам триарилпиразолинов. Исследованы спектрально-флуоресцентные свойства полученных полифтортриарилпиразолинов.

5. Разработана методика модификации кремнеземных частиц оксиранилзамещенным пентафторсодержащим халконом. Получен полимерный пленочный материал, который может быть использован в качестве сенсора на фенилгидразин.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рисунок 1. Спектр ЯМР ^1H 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-гидроксиэтилтио)фенил)проп-2-ен-1-она (**5a**)

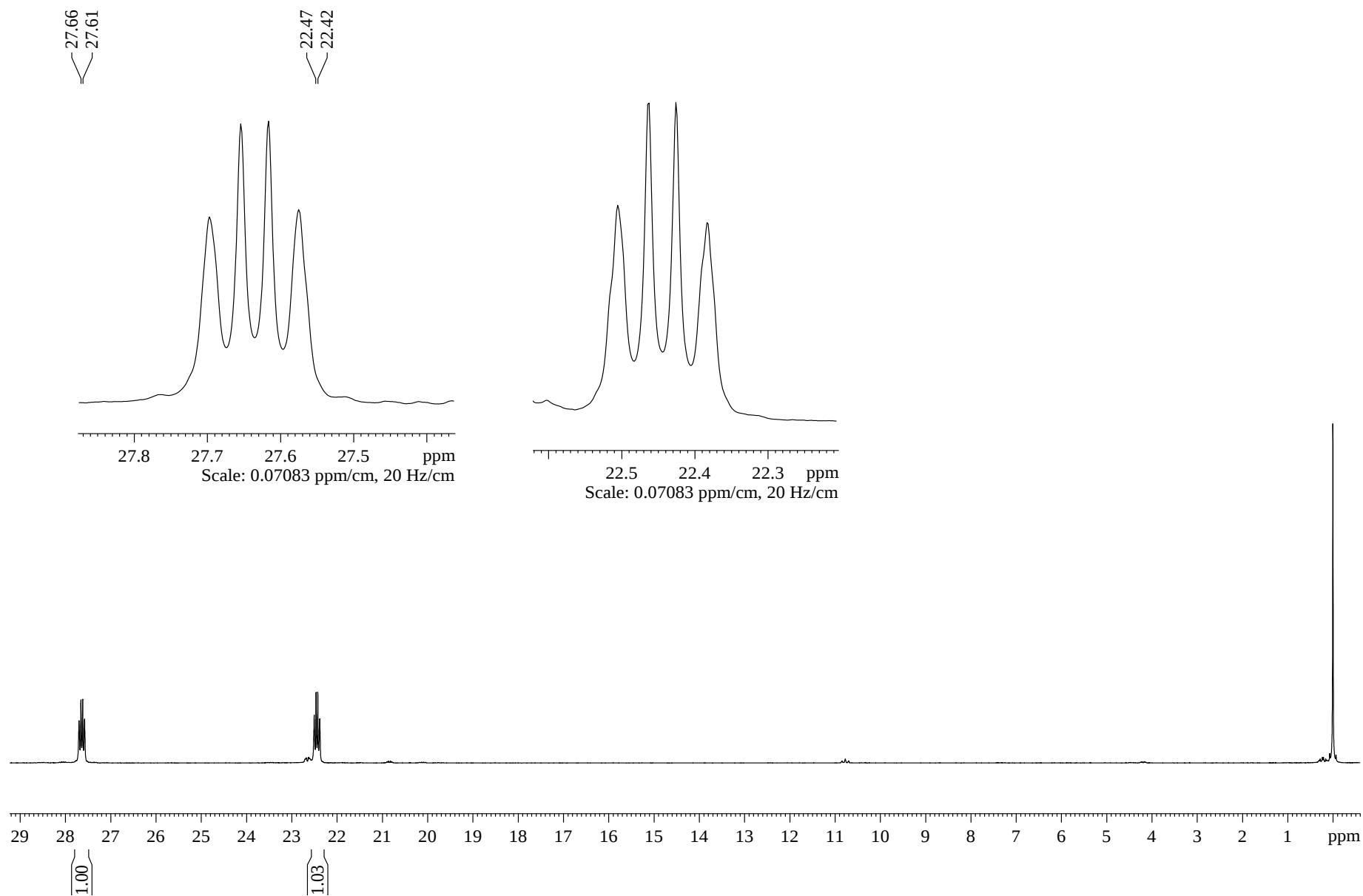


Рисунок 2. Спектр ЯМР ^{19}F 1-фенил-3-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-гидроксиэтилтио)фенил)проп-2-ен-1-она (**5a**)

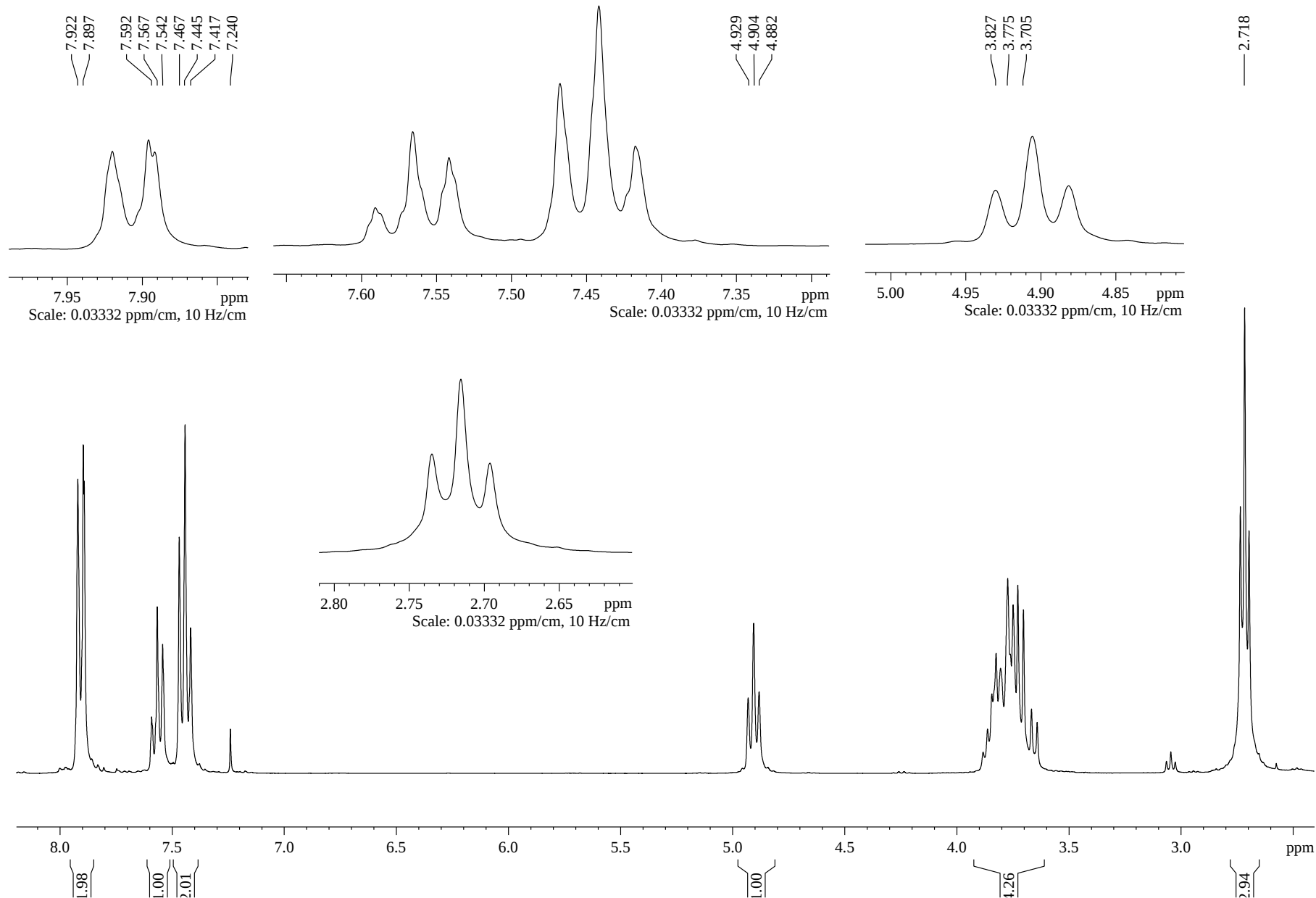


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^1H 3-(2-гидроксиэтилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**6a**)

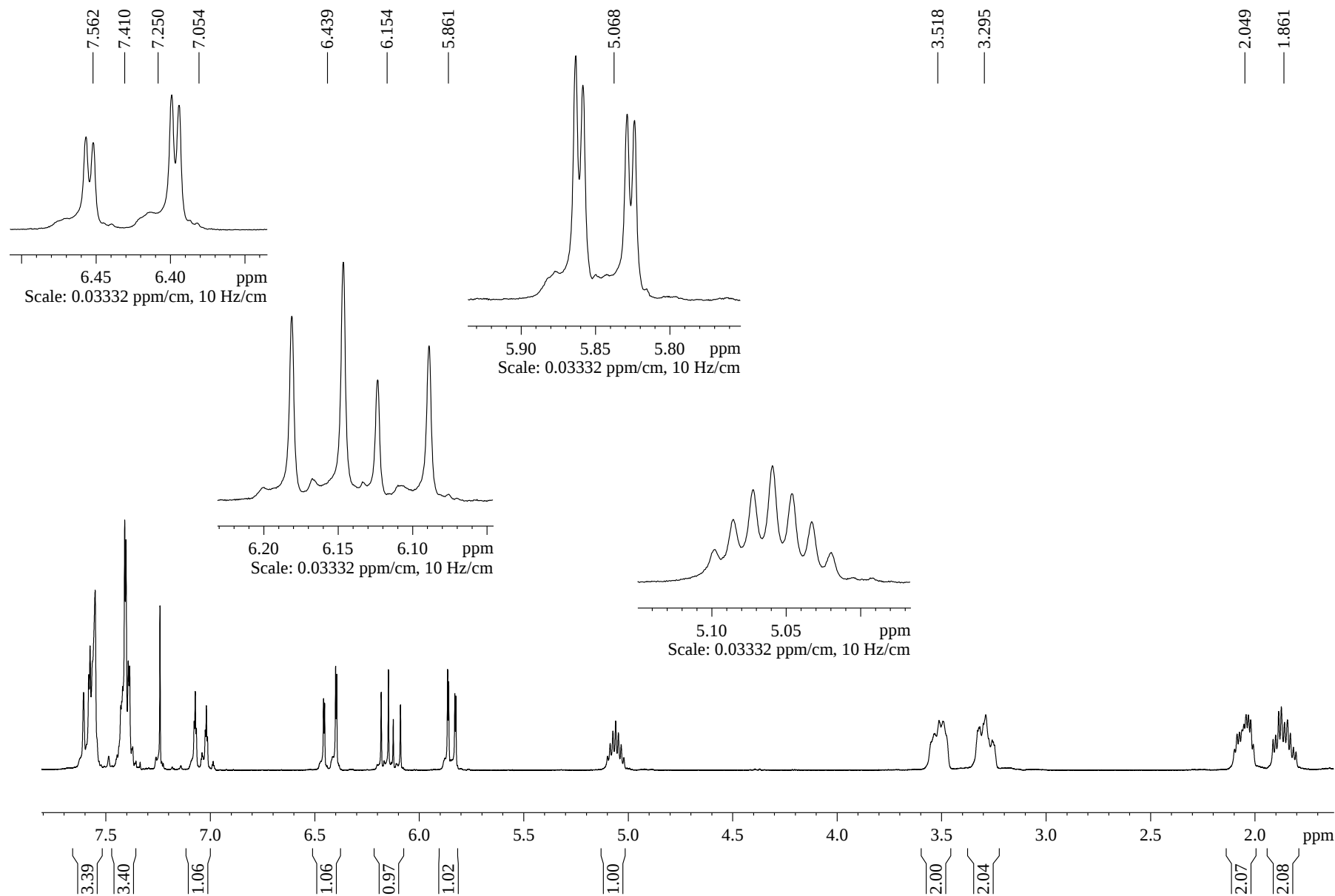


Рисунок 4. Спектр ЯМР ^1H 1-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-акрилоилокси пиперидин-1-ил)фенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она (**8b**)

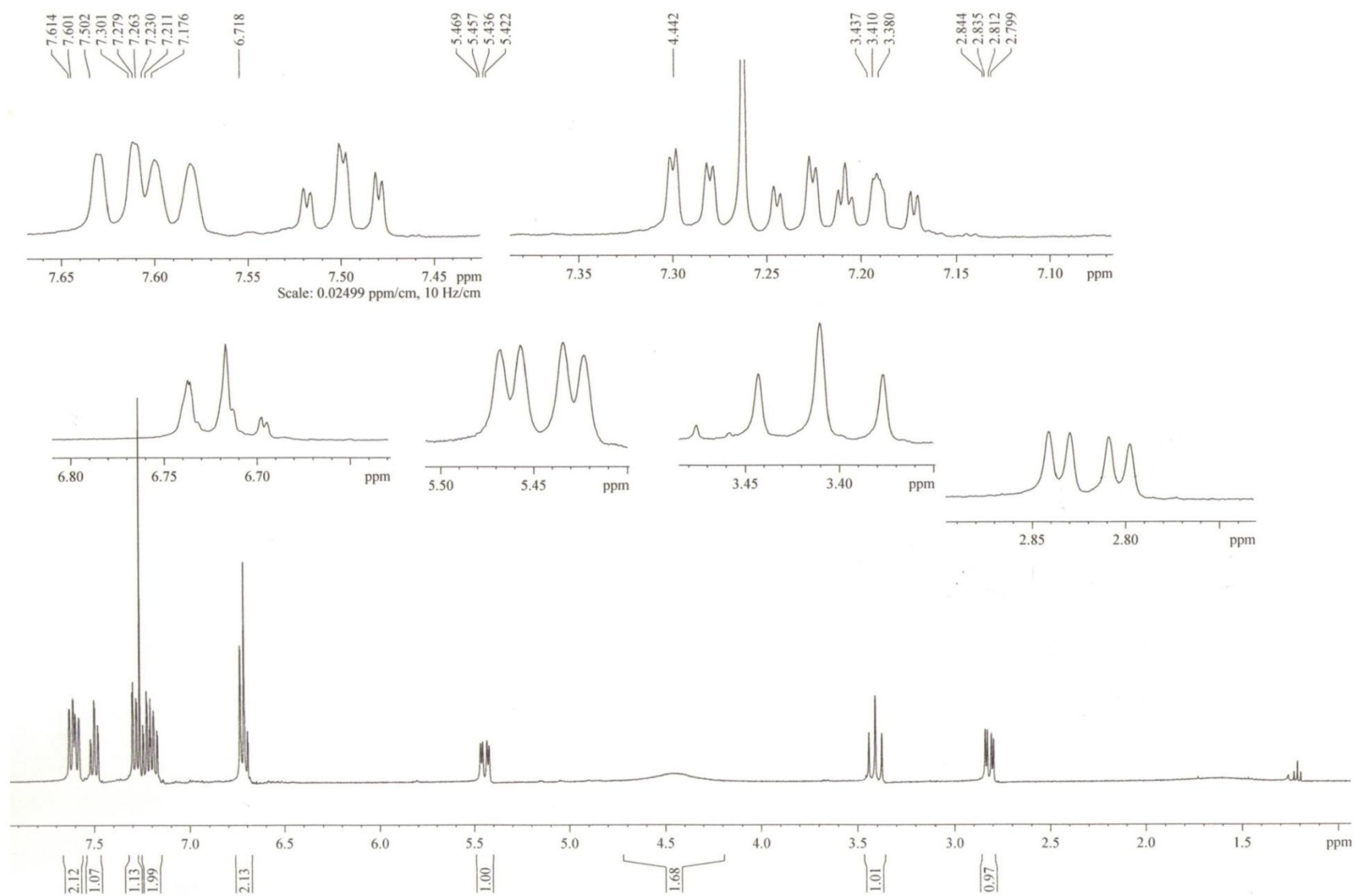


Рисунок 5. Спектр ЯМР ^1H 2-(перфторфенил)-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил]-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепина (**9c**).

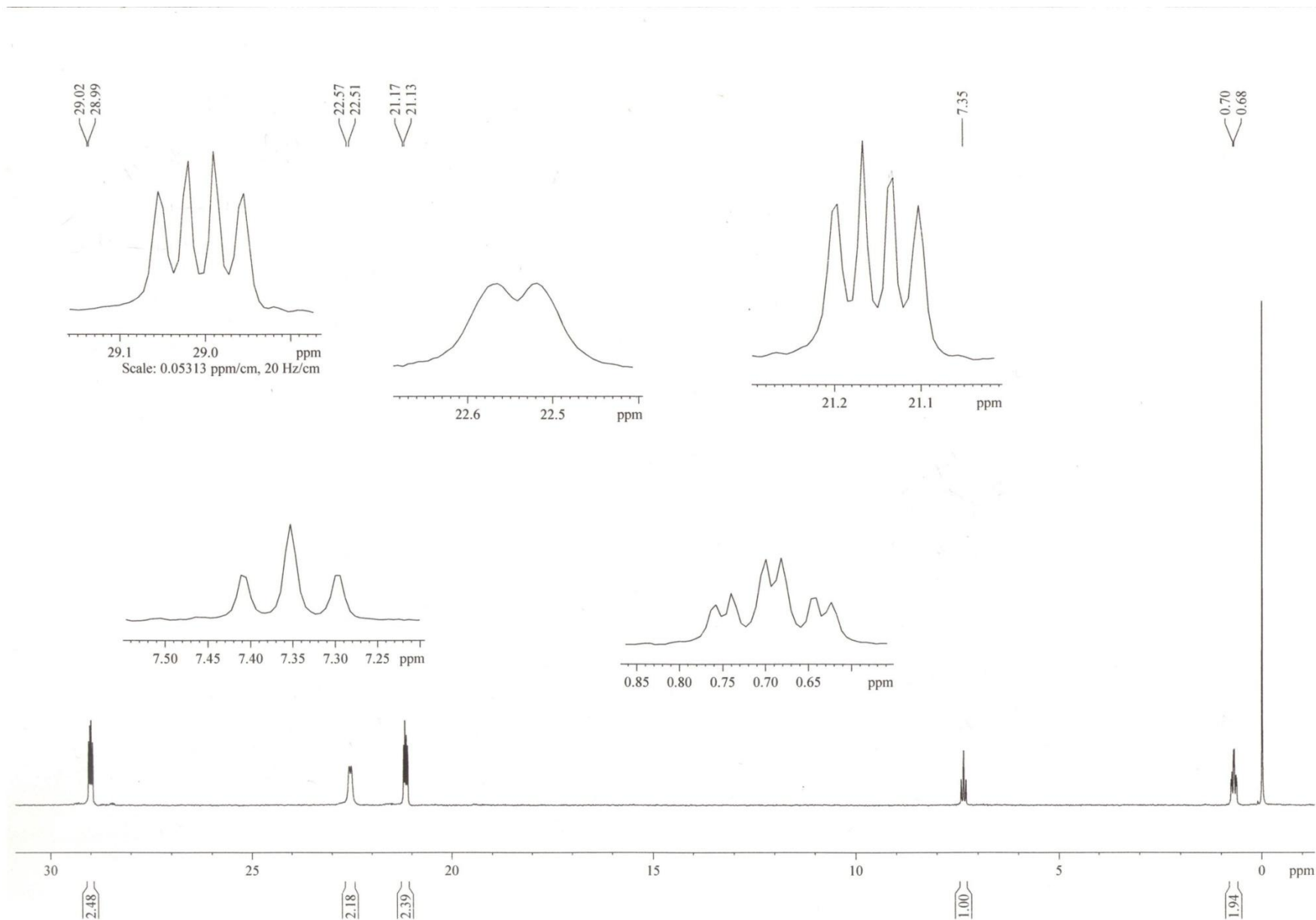


Рисунок 6. Спектр ЯМР ^{19}F 2-(перфторфенил)-4-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-аминофенилтио)фенил]-2,3-дигидробензо-1,5-тиазепина (**9c**)

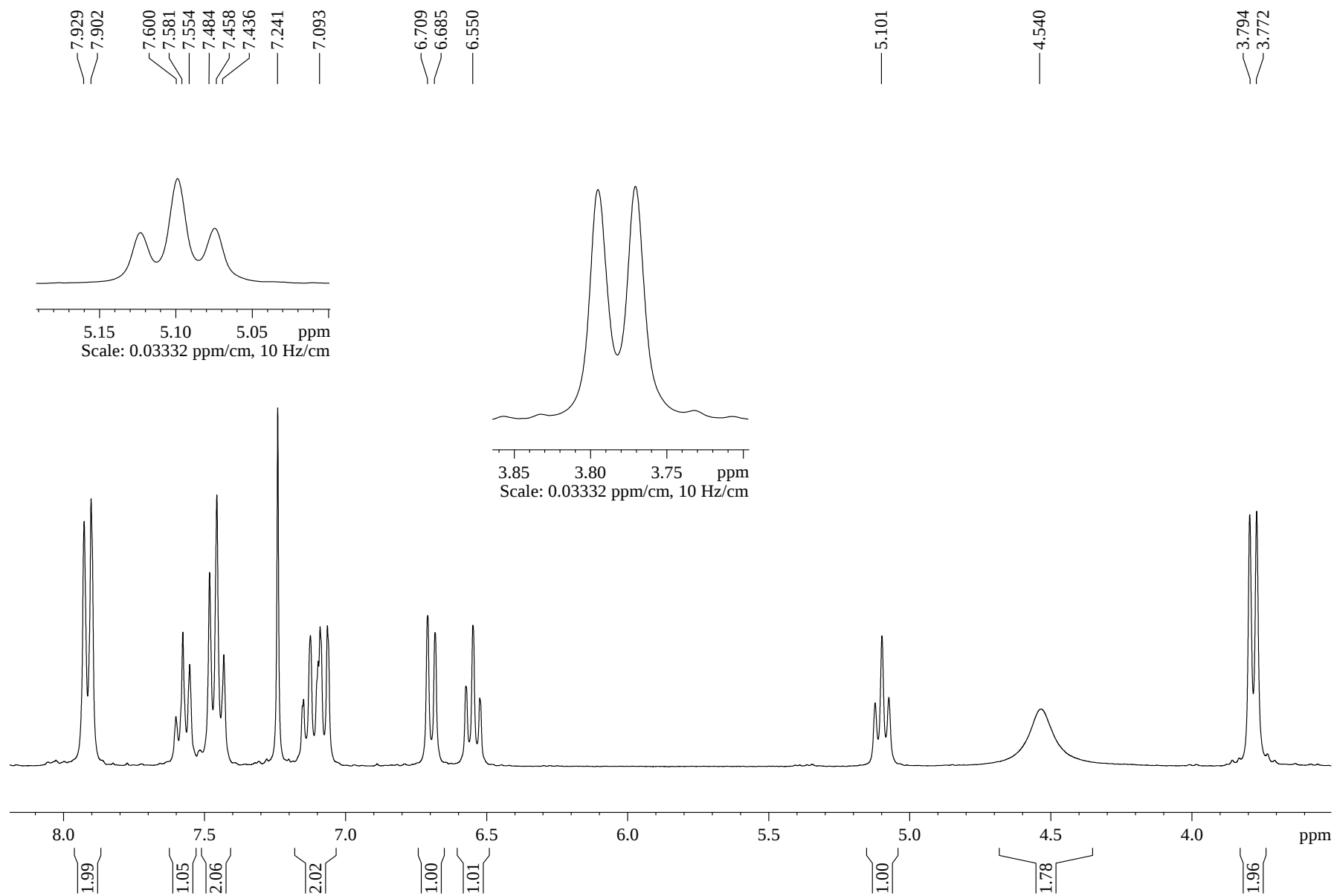


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^1H 3-(2-аминофенилтио)-3-(перфторфенил)-1-фенилпропан-1-она (**10a**)

ЛІТЕРАТУРА

1. Dhar, D. N. The chemistry of chalcones and related compounds. - New York, Chichester, Brisbane, Toronto: A Wiley-Interscience Publication, 1981. - 285 p.
2. Dhar, N. D. The chalcones (Review) // J. Proc. Inst. Chem. – 1959. - Vol. 31. - P. 297-312.
3. Cibir, F. R., Doddi, G., Mencarelli, P. Synthesis of a ditopic cyclophane based on the cyclobutane ring by chalcone photocycloaddition // Tetrahedron. – 2003. – Vol. 59. – P. 3455-3459.
4. Rehab, A., Salahuddin, N. Photocrosslinked polymers based on pendant extended chalcone as photosensitive moieties // Polymer. – 1999. – Vol. 40. – P. 2197-2207.
5. Красовицкий, Б. М. Моно- и бифлуорофоры, Харьков: Институт монокристаллов, Изд-во «Фолио», 2002. - 448 с.
6. Devarajegowda, H. C., Sridhar, M. A., Prasad, J. S., Indira, J., Sooryanarayanarao, B., Karat, P.P. Crystal structure of a chalcone derivative // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2001. - Vol. 369. – P. 145-152.
7. Prasad, Y. R., Kumar, P. R., Smiles, D. J., Babub, P. A. QSAR studies on chalcone derivatives as antibacterial agents against *Bacillus pumilis* // ARKIVOC. - 2008. - Vol. 11. – P. 266-276.
8. Ingale, S., Pathan, T., Mohan, R., Ramaa, C. S. Synthesis and preliminary evaluation of a series of difluorinated chalcones as potential antiproliferative agents in the treatment of breast cancer // Int. J. Drug Design & Discovery. – 2010. - Vol. 1. – N 3. – P. 209-215.
9. Chiaradia, L. D., Mascarello, A., Purificacao, M., Vernal, J., Cordeiro, M. N. S., Zenteno, M. E., Villarino, A., Nunes, R. J., Yunes, R. A., Terenzi, H. Synthetic chalcones as efficient inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase PtpA // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2008. - Vol. 18. - P. 6227–6230.
10. El-Bayouki, K. A. M. Benzo[1,5]thiazepine: Synthesis, reactions, spectroscopy, and applications (Review) // Hindawi Publ. Corp., Org. Chem. Int. – Vol. 2013. – Art. ID 210474. – 71 p.
11. Chebanov, V.A., Desenko, S. M., Gurley, T. W. Azaheterocycles based on α,β -unsaturated carbonyls. - Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2008. – 210 p.

12. Mane, R. A., Ingle, D. B. Synthesis and biological activity of some new 1,5-benzothiazepines containing thiazol moiety: 2-aryl-4-(4-methyl-2-substituted aminothiazol-5-yl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines // Indian J. Chem. Sect. B. – 1982. – Vol. 21B. - N 10. – P. 973-974.
13. Jadhav, K. P., Ingle, D. B. Synthesis of 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines and their 1,1-dioxides as antibacterial agents // Indian J. Chem. Sect. B. – 1983. – Vol. 22B. – N 2. – P. 180-182.
14. Reddy, R. J., Ashok, D., Sarma, P. N. Synthesis of 4,6-bis(2'-substituted-2',3'-dihydro-1,5-benzothiazepine-4'-yl)resorcinols as potential antifeedants // Indian J. Chem. Sect. B. – 1993. – Vol. 32B. - N 3. - P. 404-406.
15. Satyanarayana, K., Rao, M. N. A. Synthesis of 3-[4-[2,3-dihydro-2-(substituted aryl)-1,5-benzothiazepin-4-yl]phenyl]-sydnones as potential anti-inflammatory agents // Indian J. Pharm. Sci. – 1993. – Vol. 55. - N 6. - P. 230-233.
16. DeSarro, G., Chimirri, A., DeSarro, A., Gitto, R., Zappala, M. 5H-[1,2,4]Oxadiazolo[5,4-d][1,5]benzothiazepines as anticonvulsant agents in DBA/2 mice // Eur. J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 30. – N 12. – P. 925-929.
17. Eickelberg, O., Roth, M., Mussmann, R., Rudiger, J. J., Tamm, M., Perruchoud, A. P., Block, L.-H. Calcium channel blockers activate the interleukin-6 gene via the transcription factors NF-IL6 and NF-kB in primary human vascular smooth muscle cells // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2276-2282.
18. Lévai, A. Synthesis and chemical transformations of 1,5-benzothiazepines // J. Heterocycl. Chem. – 2000. – Vol. 37. - N 2. – P. 199-214.
19. Леваи, А. Синтез бензотиазепинов (обзор) // Химия гетероцикл. соедин. – 1986. - N 11. - С. 1443-1452.
20. Stephens, W. D., Field, L. A seven-membered heterocycle from *o*-aminobenzenethiol and chalcone // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24. - N 10. – P. 1576.
21. Gupta, A. K., Singh, V. K., Pant, U. C. Syntheses and spectral studies of some 2-(substituted phenyl)-4-phenyl-1,5-benzothiazepines // Indian J. Chem. – 1983. – Vol. 22B. – P. 1057-1059.
22. Wu, X.-L., Liu, F.-M., Shen, S.-W. Syntheses of potentially bioactive [1,2,4]oxadiazolo[5,4-d]benzothiazepines by 1,3-dipolar cycloaddition // J. Heterocycl. Chem. - 2010. – Vol. 47. - P. 1350-1355.

23. Lévai, A., Bogdar, R. Oxazepines and thiazepines. II. Synthesis of 2,3-dihydro-2,4-diphenyl-1,5-benzothiazepines by the reaction of 2-aminothiophenol with chalcones substituted in ring B // *Acta Chim. Acad. Hung.* – 1976. – Vol. 88. - № 3. – P. 293-300; *Chem. Abstr.* – 1976. – Vol. 85. - N 13. – 94331p.
24. Lévai, A., Bogdanar, R. Oxazepines and thiazepines. III. Synthesis of 2,3-dihydro-2,4-diphenyl-1,5-benzothiazepines by the reaction of 2-aminothiophenol with chalcones substituted in ring A // *Acta Chim. Acad. Hung.* – 1977. – Vol. 92. - № 4. – P. 415-419; *Chem. Abstr.* – 1978. – Vol. 88. - N 1. – 6850r.
25. Chin, S., Hsin, C.-Y. Structures of 2-methyl-4-aryl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines and their synthetic intermediates // *K'o Hsueh T'ung Pao.* – 1980. – Vol. 25. - № 1. – P. 20-22; *Chem. Abstr.* – 1980. - Vol. 93. - N 7. – 71729a.
26. Pant, S., Singhal, B., Upreti, M., Pant, U. C. Syntheses of 1,5-benzothiazepines. Part 20. Syntheses of 5-substituted 2,5-dihydro-2-(4-N-dimethylaminophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepines // *Molecules.* – 1998. – Vol. 3. - N 6. - P. 159-163.
27. Khanna, M. S., Kumar, D. A novel approach to tetrahydrobenzothiazepines from chalcones using *o*-aminothiophenol // *Indian J. Chem.* – 1995. – Vol. 34B. – P. 333-335.
28. Khatik, G. L., Kumar, R., Chakraborti, A. K. Magnesium perchlorate as a new and highly efficient catalyst for the synthesis of 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines // *Synthesis.* – 2007. - N 4. - P. 541-546.
29. Орлов, В. Д., Колос, Н. Н., Ружицкая, Н. Н. 2,4-Диарил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]-тиазепины // *Химия гетероцикл. соедин.* – 1983. - N 12. - С. 1638-1642.
30. Орлов, В. Д., Колос, Н. Н., Яременко, Ф. Г., Лаврушин, В. Ф. Новые аспекты химии 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина // *Химия гетероцикл. соедин.* – 1980. - N 5. - С. 697-700.
31. Гордон, А., Форд, Р. *Спутник химика.* – М.: Мир, 1976. – С. 73.
32. Ингольд, К. *Теоретические основы органической химии.* – М.: Мир, 1973. – С. 830.
33. Lévai, A. Oxazepines and thiazepines. 41. Synthesis of 4-aryl-2,3-dihydro-2-styryl-1,5-benzothiazepines by the reaction of (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones with 2-

- aminothiophenol and their conversion into 2,2-disubstituted 3-acetyl-2,3-dihydrobezothiazoles // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – Vol. 41. – P. 399-403.
34. Lévai, A. Oxazepines and thiazepines. 39. Synthesis of tetracyclic 1,5-benzothiazepines by reaction of (Z)-3-arylidene-1-thioflavanones with 2-aminothiophenol // *J. Heterocycl. Commun.* – 2002. – Vol. 8. – N 3. – P. 227-232; *Chem. Abstr.* – 2003. – Vol. 138. – N 12. – 170207h.
35. Lévai, A. Oxazepines and thiazepines. 40. Synthesis of 4-aryl-2-(3-chromonyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines and their conversion to 3-acetyl-2,3-dihydrobenzothiazoles // *J. Heterocycl. Commun.* – 2002. – Vol. 8. – N 4. – P. 375-380; *Chem. Abstr.* – 2003. – Vol. 138. – N 15. – 221567k.
36. Micheli, F., Degiorgis, F., Feriani, A., Paio, A., Pozzan, A., Zarantonello, P., Seneci, P. A combinatorial approach to [1,5]benzothiazepine derivatives as potential antibacterial agents // *J. Comb. Chem.* – 2001. – Vol. 3. – N 2. – P. 224–228.
37. Kumar, A., Ahmad, I., Rao, S. A simple and efficient thia-Michael addition to α,β -unsaturated ketones catalyzed by $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ in $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ // *J. Sulfur Chem.* – 2009. – Vol. 30. – N 6. – P. 570-577.
38. Nardi, M., Cozza, A., Maiuolo, L., Oliverio, M., Procopio, A. 1,5-Benzoheteroazepines through eco-friendly general condensation reactions // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 4827-4834.
39. Pan, X.-Q., Zou, J.-P., Huang, Zh.-H., Zhang, W. $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ -promoted condensation reactions for 1,5-benzodiazepines and 1,5-benzothiazepines // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 5302–5308.
40. Ono, Y., Baba, T. Selective reactions over solid base catalysts // *Catal. Today.* – 1997. – Vol. 38. – N 3. – P. 321-337; *Chem. Abstr.* – 1998. – Vol. 128. – N 7. – 74925p.
41. Loupy, A. Solvent-free reactions // *Top. Curr. Chem.* – 1999. – Vol. 206. – P. 153-207.
42. Yan, Y., Yang, X., Wu, L. Facile synthesis of 1,5-benzothiazepines in water using tetrabutylammonium tribromide // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 2012. – Vol. 187. – P. 573–579.
43. Chate, A. V., Joshi, R. S., Mandhane, P. G., Gill, Ch. H. An improved procedure for the synthesis of 1,5-benzothiazepines using ceric ammonium nitrate (CAN) // *J. Korean Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 55. – N 5. – P. 776-780.

44. Khan, A. T., Ghosh, S., Choudhury, L. H. Perchloric acid impregnated on silica gel ($\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$): A versatile catalyst for Michael addition of thiols to the electron-deficient alkenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. - P. 2226-2231.
45. Khatik, G. L., Sharma, G., Kumar, R., Chakraborti, A. K. Scope and limitations of $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ as an extremely efficient, inexpensive, and reusable catalyst for chemoselective carbon–sulfur bond formation // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. - P. 1200–1210.
46. Kodomari, M.; Noguchi, T.; Aoyama, T. Solvent-free synthesis of 1,5-benzotiazepines and benzodiazepines on inorganic supports // *Synthetic Commun.* – 2004. - Vol. 34. - P. 1783–1790.
47. Abrouki, Y., Zahouily, M., Rayadh, A., Bahlaouan, B., Sebti, S. A natural phosphate and doped-catalyzed Michael addition of mercaptanes to α,β -unsaturated carbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. - N 49. - P. 8951-8953.
48. Zahouily, M., Bahlaouan, B., Solhy, A., Quammou, M., Sebti, S. Natural microphosphate as a catalyst for Knoevenagel condensation: specific surface effect // *React. Kinet. Catal. Lett.* – 2003. – Vol. 78. - № 1. – P. 129-133; *Chem. Abstr.* – 2003. – Vol. 139. - N 12. – 179536t.
49. Bennazha, J., Zahouily, M., Sebti, S., Boukari, A., Holt, E. M. $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$, a new catalyst for the Knoevenagel reaction // *Catal. Commun.* – 2001. – Vol. 2. - N 3-4. – P. 101-104; *Chem. Abstr.* – 2001. – Vol. 135. - N 21. – 303653n.
50. Zahouily, M., Abrouki, Y., Rayadh, A. $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$, a new catalyst for Michael addition // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. - N 43. - P. 7729-7730.
51. Engel, G., Klee, W. E. Infrared spectra of the hydroxyl ions in various apatites // *J. Solid State Chem.* – 1972. – Vol. 5. - N 1. – P. 28-34; *Chem. Abstr.* – 1972. – Vol. 77. - N 10. – 68109n.
52. Ishikawa, T., Saito, H., Kandori, K. J. Fourier transform infrared study of carbon dioxide adsorption on nonstoichiometric strontium hydroxyapatites // *Chem. Soc., Faraday Trans.* – 1992. – Vol. 88. - N 19. – P. 2937-2942; *Chem. Abstr.* – 1992. – Vol. 117. – N 26. – 258901g.
53. Sebti, S., Nazih, R., Tahir, R., Saber, A. Fluoroapatite/sodium nitrate as a solid support for the Knoevenagel reaction // *Synth. Commun.* – 2001. – Vol. 37. - № 7. – P. 993-999; *Chem. Abstr.* – 2001. – Vol. 135. – N 14. – 195167w.

54. Sebti, S., Saber, A., Rhihil, A., Nazih, R., Tahir, R. Claisen-Schmidt condensation catalysis by natural phosphate // *Appl. Catal., A*. – 2001. – Vol. 206. - N 2. – P. 217-220; *Chem. Abstr.* – 2001. – Vol. 134. - N 16. – 222485m.
55. Zahouily, M., Abrouki, Y., Rayadh, A., Sebti, S., Dhimane, H., David, M. Fluorapatite: efficient catalyst for the Michael addition // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. - N 12. - P. 2463–2465.
56. Zahouily, M., Mounir, B., Cherki, H., Bahlaouan, B., Rayadh, A., Sebti, S. Natural phosphate modified with lithium nitrate: a new efficient catalyst for the construction of carbon-carbon, carbon-sulfur, and carbon-nitrogen bonds // *Phosphorus, Sulfur and Silicon the Related Elements*. – 2007. – Vol. 182. - N 6. - P. 1203-1217.
57. Hussain, S., Bharadwaj, S. K., Chaudhuri, M. K., Kalita, H. Borax as an efficient metal-free catalyst for hetero-Michael reactions in an aqueous medium // *Eur. J. Chem.* – 2007. - P. 374-378.
58. Wiley, R. H., Ed. Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings; in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Vol. 22. - New York: Interscience Publishers, 1967. – P. 177-208.
59. Fang, Q., Yamamoto, T. Preparation of a new polymer containing photoluminescent pyrazoline unit in the main chain // *J. Polymer Sci.: Part A: Polymer Chem.* – 2004. – Vol. 42. – P. 2668-2697.
60. Fang, Q., Jiang, B., Xu, B., Cao, A. Synthesis and properties of highly photoluminescent and electrochemically active polymers containing 2-pyrazoline units in the main chain // *Macromol. Rapid Commun.* – 2004. – Vol. 25. – P. 1856-1859.
61. Zhen-Bo, D., Lee, S. T., Li-Chun, C., Shu-Zhong, D., Heng-Hui, S., Xun, W. Electroluminescence of polymer doped with triphenyl-2-pyrazoline // *Acta Physica Sinica*. – 1997. – Vol. 6. - N 12. – P. 921-926.
62. Levai, A. Synthesis of chlorinated 3,5-diaryl-2-pyrazolines by the reaction of chlorochalcones with hydrazines // *ARKIVOC*. – 2005. – Vol. 9. – P. 344-352.
63. Kumar, S., Bawa, S., Drabu, S., Kumar, R., Gupta, H. Biological activities of pyrazoline derivatives - a recent development // *Recent Pat. Anti-Infective Drug Disc.* – 2009. – Vol. 4. – P. 154-163.

64. Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Cenicola, M.L., D'Amico, M., Parrillo, C., Rossi, F., Marmo, E. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic N-acetyl- Δ^2 -pyrazolines and dihydrothienocoumarines // *Eur. J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 27. – P. 633-639.
65. Holla, B. S., Akberali, P. M., Shivananda, M. K. Studies on arylfuran derivatives: Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl- δ -2-pyrazolines // *Farmaco.* – 2000. – Vol. 55. - N 4. – P. 256.
66. Bansal, E., Srivatsava, V. K., Kumar, A. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acetyl-5-substituted diaryl-3-(β -aminonaphthyl)-2-pyrazolines and β -substituted (diaminoethyl)-amidonaphthalenes // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 36. - N 1. – P. 81-92.
67. Taylor, E., Patel, H., Kumar, H. Synthesis of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine analogues of the potent antitumor agent N-{4-[2(2-amino-4(3*H*)-oxo-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamic acid // *Tetrahedron.* – 1992. – Vol. 48. - N 37. – P. 8089-8100.
68. Ahn, J. H., Kim, H. M., Jung, S. H., Kang, S. K., Kim, K. R., Rhee, S. D., Yang, S. D., Cheon, H. G., Kim, S. S. Synthesis and DP-IV inhibition of cyano-pyrazoline derivatives as potent anti-diabetic agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. - N 17. – P. 4461- 4465.
69. Bilgin, A. A, Palaska, E., Sunal, R., Gümüşel, B. Some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines with antidepressant activities // *Pharmazie.* – 1994. – Vol. 49. - N 1. – P. 67-69.
70. Prasad, Y. R., Lakshmana, R. A., Prasanna, L., Murali, K., Ravi, K. P. Synthesis and antidepressant activity of some 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2''-hydroxynaphthalen-1''-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15. - N 22 – P. 5030-5034.
71. Karthikeyan, M. S., Holla, B. S., Kumari, N. S. Synthesis and antimicrobial studies on novel chloro-fluorine containing hydroxy pyrazolines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. - N 1. – P. 30-36.
72. Sridhar, R.; Perumal, P. T.; Etti, S.; Shanmugam, G.; Ponnuswamy, M. N.; Prabayathy, V. R.; Mathivanan, N. Design, synthesis and anti-microbial activity of 1*H*-pyrazole carboxylates // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. - N 24. – P. 6035-6040.
73. Banoğlu, E.; Şüküroğlu, M.; Çalışkan, E. B.; Nacak, B. S.; Aypar, E.; Ark, M. Synthesis of the amide derivatives of 3-[1-(3-pyridazinyl)-5-phenyl-1*H*-pyrazole-3-

- yl]propanoic acids as potential analgesic compounds // *Turk. J. Chem.* – 2007. - Vol. 31. - N 6. – P. 677-687.
74. Sammelson, R. E., Caboni, P., Durkin, K. A., Casida, J. E. GABA receptor antagonists and insecticides: common structural features of 4-alkyl-1-phenylpyrazoles and 4-alkyl-1-phenyltrioxabicyclooctanes // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. - N 12. – P. 3345–3355.
 75. Ji, S. J., Shi, H. B. Synthesis and fluorescent property of some novel benzothiazoyl pyrazoline derivatives containing aromatic heterocycle // *Dyes and Pigments.* – 2006. - Vol. 70. - N 3. – P. 246-250.
 76. Bian, B.; Ji, S.,J., Shi, H. B. Synthesis and fluorescent property of some novel bischromophore compounds containing pyrazoline and naphthalimide groups // *Dyes and Pigments.* – 2008. – Vol. 76. - N 2. – P. 348-352.
 77. Pramanik, S.; Banerjee, P.; Sarkar, A. Mukherjee, A.; Mahalanabis, K. K.; Bhattacharya, S. C. Spectroscopic investigation of 3-pyrazolyl 2-pyrazoline derivative in homogeneous solvents // *Spectrochim. Acta: Part A.* – 2008. - Vol. 71. - N 4. – P. 1327-1332.
 78. Wiley, R. H., Jarboe, C. H., Hayes, F. N., Hansbury, E., Nielsen, J. T., Callahan, P. X., Sellars, M. C. 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolines for use as scintillation solutes // *J. Org. Chem.* – 1958. – Vol. 23. – N 5. – P. 732-738.
 79. Клопман, Г. (Ред.) Реакционная способность и пути реакций // Пер. с англ. Под ред. Н. С. Зефирова. - М.: Мир, 1977. – 383 с.
 80. Nepali, K., Kadian, K., Ojha, R., Dhiman, R., Garg, A., Singh, G., Buddhiraja, A., Singh Bedi, P. M., Dhar, K. L. Effect of ring A and ring B substitution on the cytotoxic potential of pyrazole tethered chalcones // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 2990–2997.
 81. Siddiqui, N., Ahsan, W., Alam, M. Sh., Ali, R., Srivastava, K., Ahmed, Sh. Anticonvulsant activity of a combined pharmacophore of pyrazolo-pyridines with Lesser toxicity in mice // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. - Vol. 32. - N 2. – P. 576-582.
 82. Manna, F., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Ferlini, C., Scambia, G. Synthesis of some pyrazole derivatives and preliminary investigation of their affinity binding to P-glycoprotein // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. - Vol. 15. - P. 4632–4635.

83. Mahe, O., Frath, D., Dez, I., Marsais, F., Levacher, V., Brière, J.-F. TBD-organocatalysed synthesis of pyrazolines // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7. – P. 3648–3651.
84. Mahe, O., Dez, I., Levacher, V., Brière, J.-F. Enantioselective phase-transfer catalysis: Synthesis of pyrazolines // *Angew. Chem. Int. Ed. Commun. Organocatalysis.* – 2010. – Vol. 49. – P. 7072–7075.
85. Zhao, P. S., Li, R. Q., Sun, X. J., Guo, H. M., Jian, F. F. Comparative study on two 2-pyrazoline derivatives with experimental and theoretical methods // *Struct. Chem.* – 2009. – Vol. 20. – P. 443–451.
86. Maleki, B., Azarifar, D., Moghaddam, M. K., Hojati, S. F., Gholizaden, M., Salehabadi, H. Synthesis and characterization of a series of 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines derivatives using methanoic acid under thermal condition // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 74. – N 12. – P. 1371–1376.
87. Sivakumar, P. M., Seenivasan, S. P., Kumar, V., Doble, M. Novel 1,3,5-triphenyl-2-pyrazolines as anti-infective agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – N10. – P. 3169–3172.
88. Lokhande, P. D., Hasanzadah, K. Regioselective formylation and chemoselective oxidation of 1,3,5-triaryl pyrazoline: synthesis of 4-(3,5-diaryl-1H-pyrazol-1-yl) benzaldehydes // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2011. – Vol. 3. – N 2. – P. 105–112.
89. Liu, X., Huang, X., Lin, W., Wang, D., Diao, Y., Li, H., Hui, X., Wang, Y., Xu, A., Wu, D., Ke, D. New aromatic substituted pyrazoles as selective inhibitors of human adipocyte fatty acid-binding protein // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – N10. – P. 2949–2952.
90. Li, Y. F., Liu, Z. Q. Dendritic antioxidants with pyrazole as the core: Ability to scavenge radicals and to protect DNA // *Free Radical Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52. – N1. – P. 103–108.
91. Desai, V. G., Satardekar, P. C., Polo, S., Dhumaskar, K. Regioselective synthesis of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles // *Synth. Comm.* – 2012. – Vol. 42. – N 6. – P. 836–842.
92. Переяслова, Д. Г., Скрипкина, В. Т., Красовицкий, Б. М., Якобсон, Г. Г. Органические люминофоры пиразолинового ряда, содержащие перфторфенильные группы // *Изв. Сиб. отд. АН СССР, сер. хим. наук.* – 1974. – Вып. 1. – С. 81–85.

93. Fahrni, C. J., Yang, L., Van der Veer, D. G. Tuning the photoinduced electron-transfer thermodynamics in 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline fluorophores: x-ray structures, photophysical characterization, computational analysis, and in vivo evaluation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. - N 13. – P. 3799-3812.
94. Verma, M., Chaudhry, A. F., Fahrni, C. J. Predicting the photoinduced electron transfer thermodynamics in polyfluorinated 1,3,5-triarylpyrazolines based on multiple linear free energy relationships // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 8. - N 7. – P. 1536-1546.
95. Fazaeli, R., Aliyan, H., Bordbar, M., Mohammadi, E. $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$: Highly efficient catalysts for the synthesis of novel 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline derivatives // *Open Catal. J.* – 2010. – Vol. 3. – P. 79-82.
96. Fazaeli, R., Aliyan, H., Mallakpour, Sh., Rafiee, Z., Bordbar, M. Tungstophosphoric acid supported on highly organosoluble polyamide (PW12/PA): highly efficient catalysts for the synthesis of novel 1,3,5-triaryl-2-pyrazoline derivatives // *Chin. J. Catal.* – 2011. - Vol. 32. - N 4. – P. 582-588.
97. Fazaeli, R., Aliyan, H., Tangestaninejad, Sh., Mohammadi, E., Bordbar, M. Nanocasting, template synthesis, and structural studies on cesium salt of phosphotungstic acid for the synthesis of novel 1,3,5-triarylpyrazoline derivatives // *Chin. J. Catal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 237–246.
98. Li, J.-T., Zhang, X.-H., Lin, Z.-P. An improved synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 3. - N 13. - P. 1-4.
99. Lin, Z.-P., Li, J.-T. A convenient and efficient protocol for the synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines in acetic acid under ultrasound irradiation // *E-J Chem.* – 2012. – Vol. 9. - N 1. – P. 267-271.
100. Azarifar, D., Maleki, B. Silica-supported synthesis of some 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines under solvent-free and microwave irradiation conditions // *J. Heterocyclic Chem.* – 2005. – Vol. 42. - P. 157-159.
101. McKillop, A., Young, D. W. Organic synthesis using supported reagents - Part II // *Synthesis*. – 1979. – P. 481-500.
102. Posner, G. H. Organische Reaktionen an Aluminiumoxid-Oberflächen // *Angew. Chem.* – 1978. – Bd. 90. - N 7. – S. 527-536.

103. Azarifar, D., Maleki, B. Silica-supported synthesis of some 1,3,5-trisubstituted 2-pyrazolines under solvent-free and microwave irradiation conditions // *J. Heterocyclic Chem.* – 2005. – Vol. 42. - P. 157-159.
104. Zhu, X., Li Z., Jin, C., Xu, L., Wu, Q., Su, W. Mechanically activated synthesis of 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines by high speed ball milling // *Green Chem.* – 2009. – Vol. 11. - N 2. – P. 163–165.
105. Kapoor, K. K., Ganai, B. A., Kumar, S., Andotra, Ch. S. $\text{KHSO}_4\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ -catalyzed, one-pot, solvent-free synthesis of pyrazolines, tetrahydrocarbazoles and indoles using microwave irradiation // *Synth. Commun.* – 2006. - Vol. 36. - N 18. - P. 2727-2735.
106. Yerli, G., Gezegen, H., Ceylan, M. Iodine-catalyzed addition of 2-mercaptoethanol to chalcone derivatives: Synthesis of the novel β -mercapto carbonyl compounds // *Org. Commun.* – 2012. – Vol. 5. – N 2. – P. 70-76.
107. Allen, C. F. H., Fournier, J. O., Humphlett, W. J. Thermal reversibility of the Michael reaction. IV. Thiol adducts // *Can. J. Chem.* – 1964. – Vol. 42. – P. 2616-2620.
108. Bhat, A. R.; Singh, D. Synthesis and biological activities of 4-thiazolidinones and dihydro-3-(2H)-thiophenones // *J. Indian Pharm. Sci.* – 1988. – Vol. 50. – P. 169-171.
109. Pandeya, D., Nair, K. B. Bridged bis(4-thiazolidinones) and related compounds with antibacterial activity // *Pharmazie.* – 1993. – Vol. 48. - P. 414-417.
110. Cesur, N., Cesur, Z., Ergenc, N., Uzun, M., Kiraz, M., Kasimoglu, O., Kaya, D. Synthesis and antifungal activity of some 2-aryl-3-substituted 4-thiazolidinones // *Arch. Pharm.* - 1994. – Vol. 327. – P. 271-272.
111. Capan, G., Ulusoy, N., Ergenc, N., Kiraz, M. New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: synthesis and antifungal activity // *Monatsh. Chem.* – 1999. – Vol. 130. – P. 1399-1407.
112. Bhatt, J. J., Shah, B. R., Shah, H. P., Trivedi, P. B., Undavia, N. K., Desai, N. C. Synthesis of anti-HIV, anticancer and antitubercular 4-oxo-thiazolidines, 2-imino-4-oxo-thiazolidines and their 5-arylidine derivatives // *Indian J. Chem.* – 1994. – Vol. 33B. – P. 189-192.
113. Katritzky, A. R., Button, M. A. Efficient syntheses of thiochromans via cationic cycloadditions // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66. – P. 5595-5600.
114. Van-Vliet, L. A., Rodenhuis, N., Dijkstra, D., Wikstrom, H., Pugsley, T. A., Serpa, K. A., Meltzer, L. T., Heffner, T. G., Wise, L. D., Lajiness, M. E., Huff, R. M.,

- Svensson, K., Sundell, S., Lundmark, M. Synthesis and pharmacological evaluation of thiopyran analogues of the dopamine D3 receptor-selective agonist (4aR,10bR)-(+)-*trans*-3,4,4a,10b-tetrahydro-4-*n*-propyl-2*H*,5*H*- [1]benzopyrano [4,3-*b*]-1,4-oxazin-9-ol // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 2871-2882.
115. Gezegen, H., Karaman, I., Ceylan, M., Dilmaç, M. Synthesis and in vitro antimicrobial activity of novel 2-(3-oxo-1,3-diarylpropylthio)acetic acid derivatives // Acta Pol. Pharm. Drug Res. – 2012. – Vol. 69. – N 5. – P. 893-900.
 116. Ceylan, M., Gurdere, M. B., Gezegen, H., Budak, Y. Potassium-tertiary butoxide-assisted addition of thioglycolic acid to chalcone derivatives under solvent-free conditions // Synt. Commun. – 2010. – Vol. 40. – P. 2598-2606.
 117. Pore, D. M., Soudagar, M. S., Desai, U. V., Thopate, T. S., Wadagaonkar, P. P. Potassium phosphate or silica sulfuric acid catalyzed conjugate addition of thiols to α,β -unsaturated ketones at room temperature under solvent-free conditions // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47. – P. 9325–9329.
 118. Mukhtar, S., Rahman, M. V. P., Ansari, W. H., Lemiere, G., De Groot, A., Dommissie, R. Bifunctional derivative of *p,p'*-dichlorochalcone. Part II. Synthesis of a novel compound 2-[2-carboxymethylthio-2-(4-chlorophenyl)-ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-4-thiazolidinone // Molecules. – 1999. – Vol. 4. – P. 232-237.
 119. Levai A. Synthesis of carboxylic acid derivatives of dihydrochalcones // Monatshefte für Chemie. – 1991. – Bd. 122. – S. 127- 129.
 120. Ranu, B. C., Dey, S. S., Samanta, S. Indium (III) chloride – catalyzed Michael addition of thiols to chalcones: a remarkable solvent effect // ARKIVOC. - 2005. – N3. – P. 44-50.
 121. Kumar, A., Tripathi, V. D., Kumar, P., Gupta, L. P., Akanksha, Trivedi, R., Bid, H., Nayak, V.L., Siddiqui, J. A., Chakravarti, B., Saxena, R., Dwivedi, A., Siddiquee, M.I., Siddiqui, U., Konwar, R., Chattopadhyay, N. Design and synthesis of 1,3-biarylsulfanyl derivatives as new anti-breast cancer agents // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – P. 5409–5419.
 122. Hui, Y., Jiang, J., Wang, W., Chen, W., Cai, Y., Lin, L., Liu, X., Feng, X. Highly enantioselective conjugate addition of thioglycolate to chalcones catalyzed by lanthanum: low catalyst loading and remarkable chiral amplification // Angew. Chem. - 2010. – V. 49. – P. 4290–4293.

123. Ricci, P., Carlone, A., Bartoli, G., Bosco, M., Sambri, L., Melchiorre, P. Organocatalytic asymmetric sulfa-Michael addition to α,β -unsaturated ketones // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – Vol. 350. – P. 49 – 53.
124. Dai, L., Wang, S.-X., Chen, F.-E. A bifunctional cinchona alkaloid-squaramide catalyst for the highly enantioselective conjugate addition of thiols to trans-chalcones // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – Vol. 352. – P. 2137 – 2141.
125. Gaggero, N., Albanese, D. C. M., Celentano, G., Banfi, S., Aresi, A. Stereoselective thio-Michael addition to chalcones in water catalyzed by bovine serum albumin // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 2011. – Vol. 22. – P. 1231–1233.
126. Kumar, A., Akanksha. Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions // *Tetrahedron*. - 2007. – Vol. 63. – P. 11086–11092.
127. Орлова, Н. А., Майор, Е. Ф., Герасимова, Т. Н. Реакции полифторзамещенных халконов с нуклеофильными реагентами // *Изв. Сиб. отд. АН СССР, сер. хим. наук.* – 1989. – N 3. - С. 117-124.
128. Шмуйлович, К. С., Орлова, Н. А., Шелковников, В. В. Синтез акрилоильных производных полифторхалконов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2011. - N 8. – С. 1750-1752.
129. Gerasimova, T. N., Orlova, N. A. Synthesis of 1,2-disubstituted polyfluorobenzenes // *J. Fluor. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 361-380.
130. Шмуйлович, К. С., Орлова, Н. А., Береговая, И. В., Шелковников, В. В. Взаимодействие полифторированных халконов с *o*-аминотиофенолом и его цинковой солью // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2011. – N 2. – С. 353-358.
131. Шмуйлович, К.С., Орлова, Н. А., Карпова, Е. В., Шакиров, М. М., Шелковников, В. В. Взаимодействие полифторхалконов с гидразингидратом и фенилгидразином // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2010. - N 7. – С. 1378-1382.
132. Barnes, R. P., Dodson, L. B. The properties of *m*-nitrodibenzoylmethane // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1943. – Vol. 65. – P. 1585 – 1588.
133. Baldwin, J. J., Engelhardt, E. L., Hirschmann, R., Lundell, G. F., Ponticello, G. S., Ludden, C. T., Sweet, C. S., Scriabine, A., Share, N. N., Hall, R. β -Adrenergik blocking agents with acute antihypertensive activity // *J. Med. Chem.* – 1979. - Vol. 22. – N 6. - P. 687-694.

134. Filler, R., Beaucaire, V. D., Kang, H. H. Polyfluoroaryl carbonyl chemistry. Benzalacetophenones // J. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40. – N 7. – P. 935-939.